
Chiralitätsinduktion mittels azolhaltiger C_3 -symmetrischer Cyclopeptide

Inaugural-Dissertation

**zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften**

(Dr. rer. nat.)

**im Fachbereich Chemie
der Universität Duisburg-Essen**

vorgelegt von

Dipl.-Ing. (M. Sc.) Áron Pintér

aus Szeged, Republik Ungarn

Essen, 2008

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
im Fachbereich Chemie
der Universität Duisburg-Essen

vorgelegt von
Dipl.-Ing. (M. Sc.) Áron Pintér
aus Szeged, Republik Ungarn

Chiralitätsinduktion mittels azolhaltiger C_3 -symmetrischer Cyclopeptide

Gutachter: Prof. Dr. Gebhard Haberhauer

Prof. Dr. Thomas Schrader

Prüfungsvorsitzender: Prof. Dr. Eckart Hasselbrink

Tag der Disputation: 25. Juli 2008

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juni 2003 bis Mai 2006 im Organisch-Chemisches Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg und von Juni 2006 bis Mai 2008 im Institut für Organische Chemie der Universität Duisburg-Essen unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Gebhard Haberhauer angefertigt.

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbst verfasst und mich dabei keiner anderen als der von mir bezeichneten Quellen und Hilfen bedient habe.

Ich erkläre hiermit, dass ich an keiner anderen Stelle ein Prüfungsverfahren beantragt bzw. die Dissertation in dieser oder anderer Form bereits anderweitig als Prüfungsarbeit verwendet oder einer anderen Fakultät als Dissertation vorgelegt habe.

Essen, den 20. Mai 2008

.....
Áron Pintér

für meine Großmutter Mária

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die zum Gelingen der vorliegenden Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater Herrn *Prof. Dr. Gebhard Haberhauer* für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, für das herausfordernde Forschungsthema, sein stetes Interesse an meiner Arbeit und für seine großzügige fachliche und materielle Unterstützung.

Herrn *Prof. Dr. Thomas Schrader* danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Herrn *Prof. Dr. Eckart Hasselbrink* danke ich für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes.

Meinen Kollegen *Eva Ziegler* und *Markus Schnopp* danke ich herzlich für die fachlichen Diskussionen und all die schöne Zeit, die wir gemeinsam innerhalb und außerhalb des Labors verbracht haben. Ihrem kritischen Korrekturlesen dieser Arbeit sei hier auch gedankt.

Allen weiteren Mitarbeitern im Arbeitskreis Haberhauer danke ich für das angenehme Arbeitsumfeld, die produktive Zusammenarbeit und die Hilfe bei Problemen jeglicher Art. Besonders erwähnen möchte ich *Petra Schneider*, *Helma Kallweit* und *Dr. Izaskun Gutiérrez Landa*.

Die Bemühungen beider NMR-Teams bewiesen sich als unschätzbar für meine Ergebnisse. Herrn *Dipl.-Ing. Heinz Bandmann*, Herrn *Dr. Torsten Schaller* aus Essen sowie Herrn *Dr. Julien Furrer*, Frau *Margaret Fischer* und Frau *Tanja Coelho* aus Heidelberg gilt mein großer Dank.

Für die schnelle Messung zahlreicher Massenspektren danke ich Herrn *Dipl.-Ing. Werner Karow* und Herrn *Winfried van Hoof* aus Essen sowie Herrn *Dr. Jürgen Gross*, Herrn *Norbert Nieth* und Frau *Angelika Seith* aus Heidelberg.

Bei Frau *Petra Krämer* möchte ich mich für die Aufnahme vieler IR- und UV-Spektren, bei Frau *Ursula Nüchter* für die Bereitstellung eines UV/VIS-Spektrophotometers bedanken.

Bei Herrn *Klaus Kowski* möchte ich mich für all die technischen Hilfe und Ratschläge bedanken, die meine Arbeit wesentlich befördert haben.

Herrn *Dipl.-Ing. Wilhelm Sicking* und Herrn *Dr. Bodo Martin* danke ich herzlich für ihre Unterstützung beim Aneignen der Anwendung von *ab initio* Rechnungen.

Dem Graduiertenkolleg GK850 „Modellierung von Moleküleigenschaften“ danke ich für die Erteilung eines Doktorandenstipendiums und die Organisation vieler lehrreicher Vorträge, Seminare, Workshops und SummerSchools.

Meinen beiden Forschungspraktikanten *Christian Hellwig* aus Heidelberg und *Constanze Wilch* aus Essen danke ich für ihre engagierte Mitarbeit.

Frau *Ingeborg Reiter* danke ich für die Hilfe bei bürokratischen Angelegenheiten aller Art.

Nicht zuletzt möchte ich ganz herzlich bei meinen Eltern *Mária* und *Béla* bedanken, die mir das Studium ermöglicht und dabei ständig unterstützt haben.

Mein größter Dank gilt *Szilvia*, weil sie mir in den vergangenen Jahren immer mit viel Geduld, Liebe und Heiterkeit beigestanden hat.

Teile dieser Arbeit sind bereits bei chemischen Fachzeitschriften veröffentlicht worden:

Zeitschriftartikel:

1. Á. Pintér, G. Haberhauer, I. Hyla-Kryspin, S. Grimme „Configurationalally stable propeller-like triarylphosphine and triarylphosphine oxide” *Chem. Commun.* **2007**, 3711-3713.
2. Á. Pintér, G. Haberhauer „Oxazole Cyclopeptides for Chirality Transfer in C_3 -Symmetric Octahedral Metal Complexes” *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2375-2387.

Darüber hinaus wurden über die Ergebnisse vorliegender Dissertation teilweise in Poster Präsentationen oder Vorträgen berichtet:

Posterpräsentationen:

1. **ORCHEM 2004**, 9-11. Sept. 2004, Bad-Nauheim – G. Haberhauer, Á. Pintér „Synthesis and structures of imidazole analogues of *Lissoclinum* cyclopeptides”
2. **229th ACS National Meeting**, 13-17. März 2005, San Diego, U.S.A. – Á. Pintér, G. Haberhauer „Synthesis of a novel oxazole-based cyclic pseudopeptide as scaffold for artificial receptors”
3. **Begutachtung des Graduiertenkollegs GK850**, 29. Jan. 2007, Heidelberg – Á. Pintér „Ein konformationsstabiles, propellerartiges Phosphinoxid”

Vorträge:

1. **GDCh Neujahrskolloquium der Universität Duisburg-Essen**, 9. Jan. 2008, Essen – Á. Pintér „Chiralitätsinduktion mittels azolhaltiger C_3 -symmetrischer Cyclopeptide”

INHALTSVERZEICHNIS

1.	ABKÜRZUNGEN.....	- 1 -
2.	ZUSAMMENFASSUNG	- 2 -
3.	SUMMARY	- 6 -
4.	HINTERGRUND UND LITERATURÜBERSICHT	- 10 -
4.1.	Marine Cyclopeptide.....	- 10 -
4.2.	C_3 -symmetrische künstliche <i>Westiellamid</i> -Analoge als Plattformen für Liganden.....	- 14 -
4.3.	Synthesestrategie der Zielmoleküle	- 20 -
4.4.	Prädeterminierung der Chiralität an oktaedrisch koordinierten Metallzentren	- 23 -
4.4.1.	Natürliche Siderophore – Enterobactin	- 30 -
4.4.2.	Künstliche Triscatechol-Siderophore	- 32 -
4.5.	Kontrolle der Propellerchiralität von C_3 -symmetrischen Phosphinliganden.....	- 33 -
4.5.1.	Chirale Phosphinliganden und ihre Anwendung in der Katalyse	- 33 -
4.5.2.	Propellerchiralität von Triarylphosphinen.....	- 52 -
5.	EXPERIMENTELLER TEIL.....	- 59 -
5.1.	Synthesen modifizierter Azoldipeptidbausteine.....	- 59 -
5.2.	Synthese C_3 -symmetrischer Hydroxymethyl- und Chlormethylplattformen	- 66 -
5.3.	Synthese C_3 -symmetrischer Aminomethylplattformen.....	- 69 -
5.4.	Modellierung der Struktur der trifunktionalisierten Plattformen	- 71 -
5.5.	Synthese und Untersuchung eines chiralen Triscatechol-Derivats.....	- 74 -
5.5.1.	Synthese.....	- 74 -
5.5.2.	Untersuchung der Komplexbildung mittels Massenspektrometrie	- 78 -
5.5.3.	Untersuchung der Komplexbildung mittels UV/VIS- und CD-Spektrophotometrie	- 79 -
5.5.4.	Modellierung der Triscatechol-Komplexe.....	- 94 -
5.6.	Synthese und Untersuchung eines C_3 -symmetrischen Bipyridyl-Liganden.....	- 97 -
5.6.1.	Synthese.....	- 97 -
5.6.2.	Untersuchung der Komplexbildung mittels UV/VIS- und CD-Spektrophotometrie	- 98 -
5.6.3.	Modellierung der Komplexe.....	- 103 -
5.7.	Syntheseversuche eines C_3 -symmetrischen Pyridyltriazol-Liganden	- 105 -
5.8.	Synthese und Untersuchung chiraler propellerartiger Triarylphosphine und -phosphinoxide ..	- 110 -
6.	PRÄPARATIVER TEIL	- 128 -
6.1.	Anmerkungen zum präparativen Arbeiten	- 128 -
6.1.1.	Chemikalien.....	- 128 -
6.1.2.	Lösungsmittel	- 128 -
6.1.3.	Dünnschichtchromatographie (DC).....	- 128 -
6.1.4.	Präparative Säulenchromatographie	- 128 -
6.1.5.	Magnetische Kernresonanzspektroskopie	- 128 -
6.1.6.	Massenspektrometrie	- 129 -
6.1.7.	CD und UV/VIS-Spektrophotometrie	- 129 -
6.1.8.	IR-Spektrometrie	- 129 -
6.1.9.	Elementaranalyse.....	- 129 -
6.2.	Synthese der Plattformbausteine	- 130 -
6.3.	Synthese der Pseudopeptid-Plattformen.....	- 159 -
6.4.	Synthese des chiralen Siderophors.....	- 181 -
6.5.	Synthese des Trisbipyridyl-Liganden.....	- 190 -
6.6.	Syntheseversuch des Pyridyltriazol-Liganden	- 192 -
6.7.	Synthese der Phosphinoxid- und Phosphinpropeller.....	- 200 -
6.8.	Analytische Untersuchungen	- 208 -
6.8.1.	CD- und UV/VIS-Kinetikmessungen	- 208 -
6.8.2.	Automatisierte CD- und UV/VIS-Titrationsversuche	- 208 -
6.8.3.	Manuelle Job-Plot-Titrationsversuche.....	- 209 -
7.	SPEKTRENANHANG	- 211 -
8.	LITERATURVERZEICHNIS.....	- 235 -

Abkürzungen

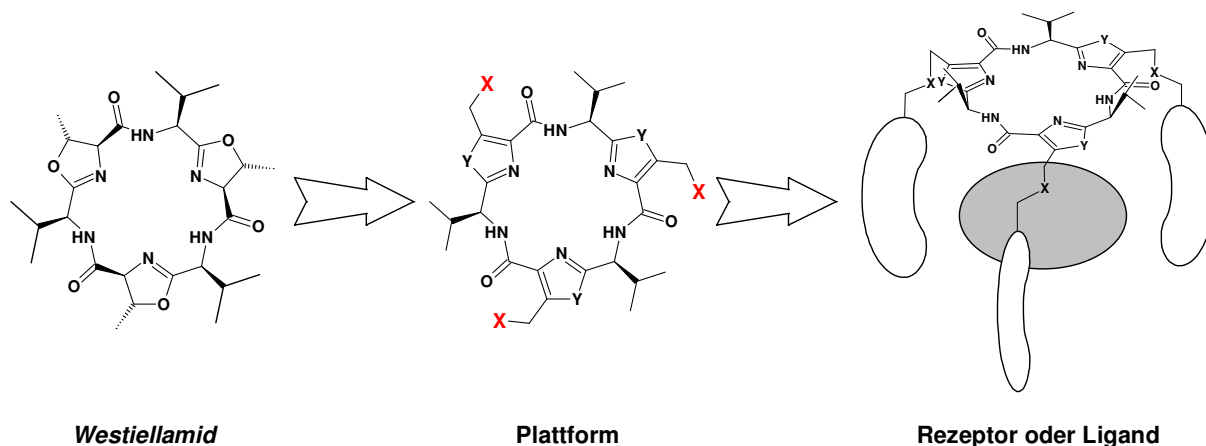
1. ABKÜRZUNGEN

1,4-CHD	1,4-Cyclohexadien
AcOH	Essigsäure
Ar	Aromat
Bipy	Bipyridyleinheit
Bn	Benzylgruppe
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl-Schutzgruppe
Boc ₂ O	Pyrokohlensäure-di- <i>tert</i> -butylester
Bzl	Benzoylgruppe
CD	Circulardichroismus
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Diphenylazidophosphat
EI	Elektronenionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et ₃ N	Triethylamin
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
FAB	<i>fast atom bombardment</i>
FDPP	Pentafluorphenyldiphenylphosphinat
ges.	gesättigt
HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie
<i>i</i> -PrOH	2-Propanol
IR	Infrarot
L	Ligand
M	Molekül (bei Massenspektrometrie) bzw. Metallion
Me	Methylgruppe
MeOH	Methanol
mmu	<i>milli-mass-unit</i>
NH	n-Hexan
NMM	N-Methylmorpholin
PE	Petrolether
Ph	Phenylgruppe
PhtN	Phthalimidogruppe
PPh ₃	Triphenylphosphin
PyBOP	[(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)oxy]tripyrrolidinphosphoniumhexafluorophosphat
R _F	Retentionsfaktor
Sch.	Schulter (UV/VIS-Spektrophotometrie)
Val	Valin
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TRIS	α,α,α -Tris(hydroxymethyl)methylamin
TsOH	4-Toluolsulfonsäure
UV/VIS	ultraviolett/sichtbar
wässr.	wässrig
Z	Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe
Z-Cl	Benzylchlorformiat
Äq.	Äquivalent

Zusammenfassung

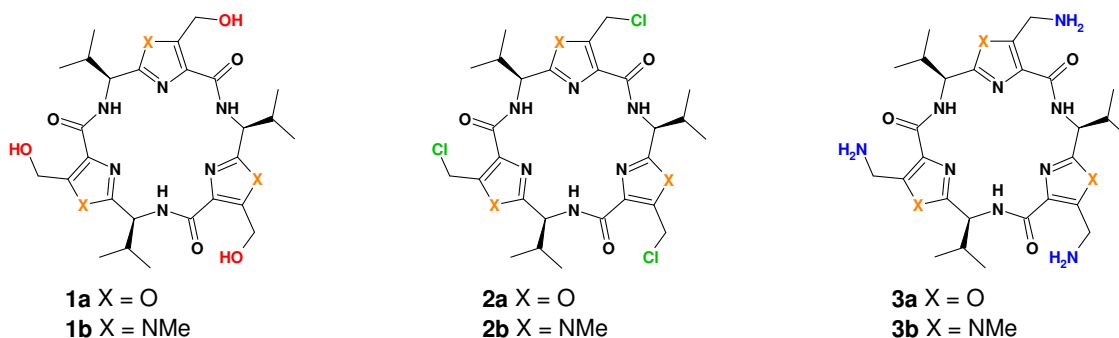
2. ZUSAMMENFASSUNG

Basierend auf der Struktur des C_3 -symmetrischen marinen Cyclopeptids *Westiellamid* wurden trifunktionalisierte Analoga konzipiert. Diese neuen Makrocyclen verfügen über Hydroxymethyl-, Chlormethyl- bzw. Aminomethyl-Ankergruppen, die direkt an den Azolringen des starren Grundgerüsts gebunden sind (Schema 1). Solche Systeme können als zentrale Bausteine für künstliche Rezeptoren, Containermoleküle oder Metallliganden verwendet werden. Ihr Einsatz ist aber auch in der kombinatorischen Chemie vorstellbar.



Schema 1: Allgemeines Konzept für künstliche Rezeptoren mit trifunktionalisierten *Westiellamid*-Analoga.

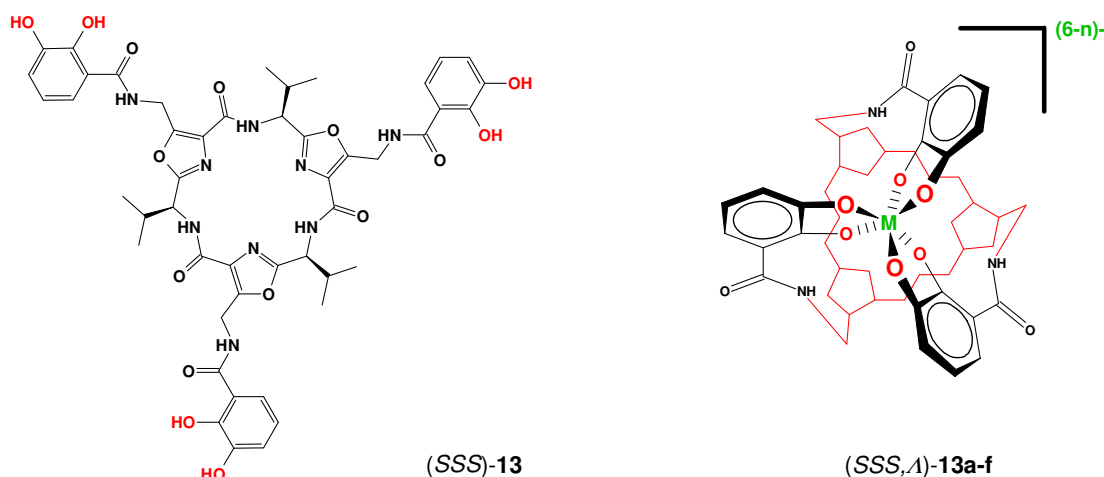
Die Synthesen der chiralen Plattformen mit Oxazol- und N-Methylimidazoleinheiten im Rückgrat wurden erarbeitet (Schema 2). Die Makrocyclen **1a-b**, **2a-b** und **3a-b** sind in wenigen präparativen Schritten unter Verwendung geeigneter Schutzgruppentechniken und einer Cyclooligomerisation in Gramm-Maßstab zugänglich. Als Nebenprodukte wurden teilweise auch die entsprechenden Cyclooctapeptide mit C_4 -Symmetrie isoliert. *Ab initio* Rechnungen der Cyclohexapeptide ergaben eine schalenförmige Sekundärstruktur, bei der der durch die Azolringe definierte Kegelwinkel von der Art des äußeren Heteroatoms abhängig ist.



Schema 2: Die synthetisierten C_3 -symmetrischen Plattformen.

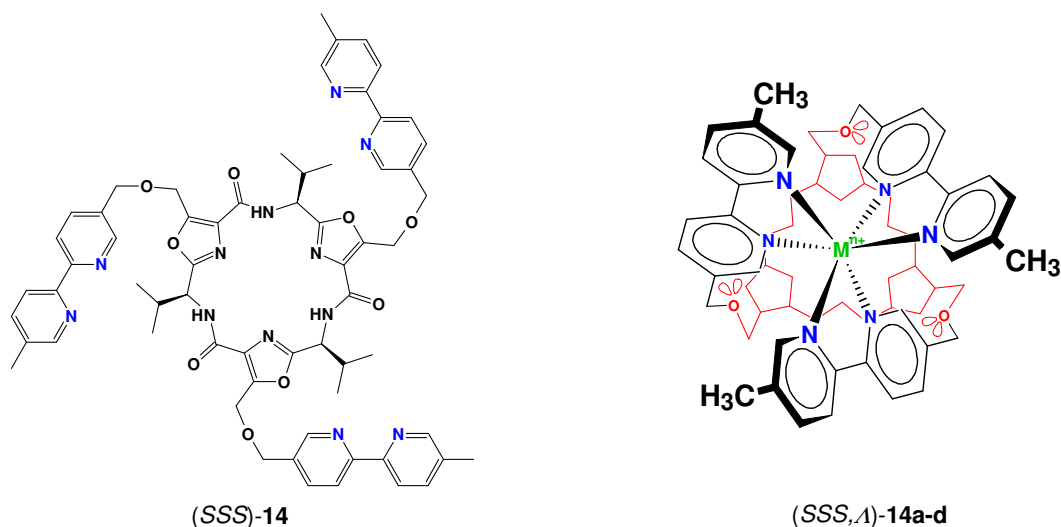
Zusammenfassung

Durch Darstellung und Untersuchung dreiarmer, sechszähliger Liganden wurde das Maß der Chiralitätsinduktion, die die Plattformen auf ein koordinativ gebundenes Metallzentrum bewirken können, nachgewiesen. Aus der C_3 -symmetrischen Aminomethyloxazolplattform **3a** wurde der Triscatechol-Ligand **13** hergestellt (Schema 3). Mittels ESI-MS-Messungen und UV/CD-spektrophotometrischen Titrationsexperimenten konnte eine 1:1-Komplexbildung von **13** mit Al^{3+} -, Ga^{3+} -, In^{3+} -, Fe^{3+} - sowie mit Ge^{4+} - und Ti^{4+} -Ionen nachgewiesen werden. Mit Ausnahme des Ti(IV)-Komplexes wiesen die Änderungen im CD-Spektrum durch Koordination auf eine Fixierung der Catecholatabindungsarme in Λ -Konfiguration um das Metallzentrum hin. Durch quantenmechanische Rechnungen konnte eine extrem hohe diastereoselektive Bildung der oktaedrischen Metallkomplexe bestätigt werden. Die Energien der (SSS,Λ) -Konfigurationen sind um 55-88 kJmol⁻¹ tiefer als die der (SSS,Δ) -Stereoisomere. Die berechneten Strukturen zeigen eine beträchtliche Verzerrung der Konformation des Plattformrückgrats in den Metallkomplexen im Vergleich zur Plattform **3a**.



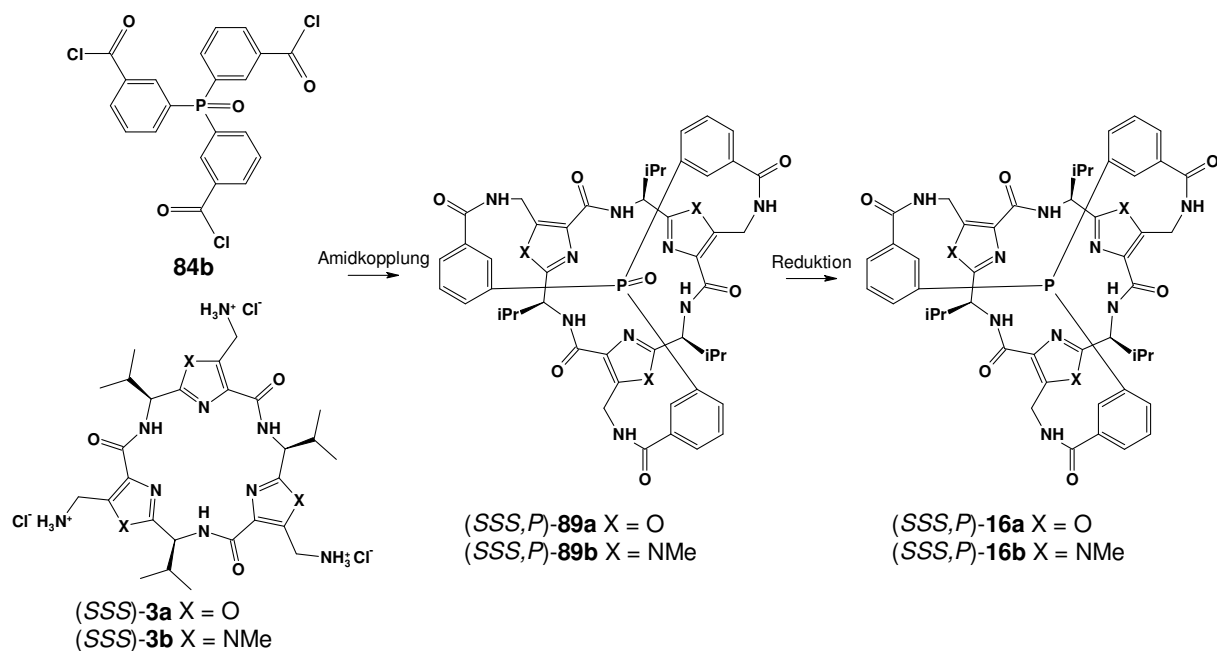
Schema 3: Ein neuer Triscatechol-Siderophor und die schematische Struktur der daraus gebildeten Metallkomplexe.

Durch eine dreifache Williamson-Ethersynthese wurde ausgehend von der Plattform **1a** der Ligand **14** mit drei 2,2'-Bipyridyl-Seitenarmen hergestellt (Schema 4). Durch UV- und CD-spektrophotometrische Titrationsexperimente bzw. Job-Plot-Analysen konnte mit Zn^{2+} - und Ni^{2+} -Ionen eine 1:1 Komplexbildung nachgewiesen werden, während mit Cu^{2+} - und Co^{2+} -Ionen eine Komplexbildung gemischter Stöchiometrie festgestellt werden konnte. Alle Trisbipyridyl-Komplexe **14a-d** besitzen eine $\Lambda(M)$ -Konfiguration am Metallzentrum. *Ab initio* Rechnungen zeigen bei dem Zn^{2+} -Komplex eine niedrige, aber immerhin signifikante Stereodifferenzierung um 12 kJmol⁻¹.



Schema 4: Ein neuer Trisbipyridyl-Ligand und die schematische Struktur der daraus gebildeten Komplexe.

Durch dreifache Amidverknüpfung der Triaminoplatfformen **3a-b** mit dem dreiwertigen Säurechlorid **84b** wurden die Triarylphosphinoxide **89a-b** sowie die Triarylphosphine **16a-b** hergestellt (Schema 5). Durch NOESY-Messungen und QM-Rechnungen konnte nachgewiesen werden, dass bei allen Substanzen die Arylringe um das Phosphorzentrum in helikaler Anordnung und fixiert in der *P*-Konformation vorliegen. Die Phosphine **16a-b** repräsentieren die ersten bekannten konformationsstabilen Triarylphosphine ohne helikale Epimerisierung und stellen eine neue Klasse chiraler Phosphinliganden dar. Die Abwesenheit der Helikalinversion konnte durch dynamische ^1H -NMR-Experimente sowie durch CD-Messungen nachgewiesen werden.



Schema 5: Darstellung der ersten konfigurationsstabilen propellerartigen Triarylphosphine.

Zusammenfassung

Darüber hinaus verhalten sich die Substanzen **89a-b** und **16a-b** als Containermoleküle, indem sie Chloroform bzw. Dichlormethan in dem inneren Hohlraum einschließen. Die Struktur des Einschlusskomplexes mit CHCl_3 wurde durch *ab initio* Rechnungen bestimmt (Abbildung 1). Die Stabilität der Einschlussverbindung mit Chloroform ist wesentlich höher als mit Dichlormethan. Die leichte Oxidation der Phosphine **16a-b** zu den entsprechenden Phosphinoxiden **89a-b** wird durch Einschluss von Chloroform inhibiert.

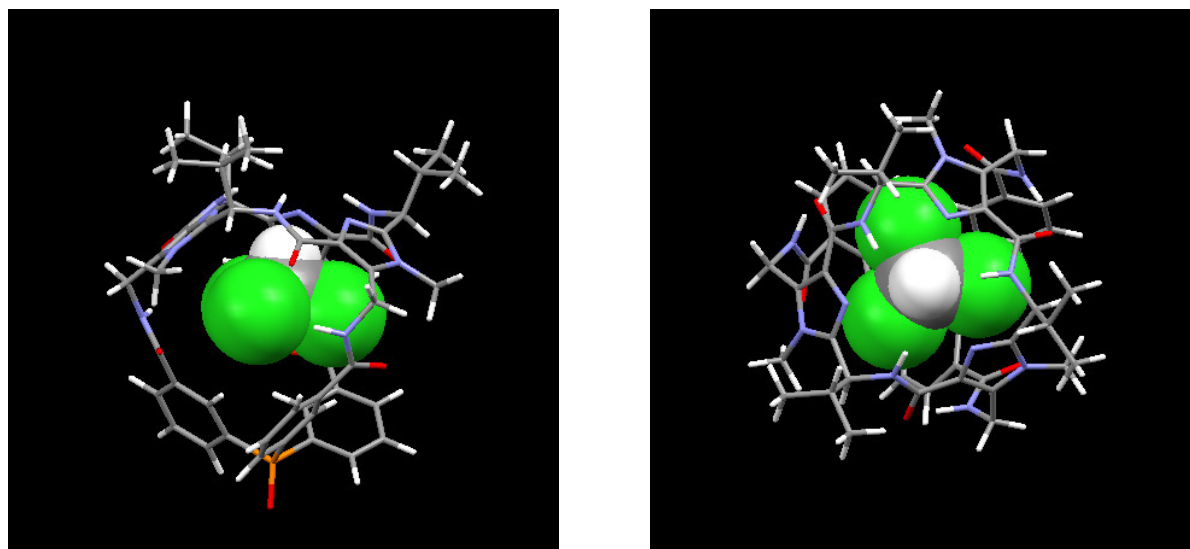
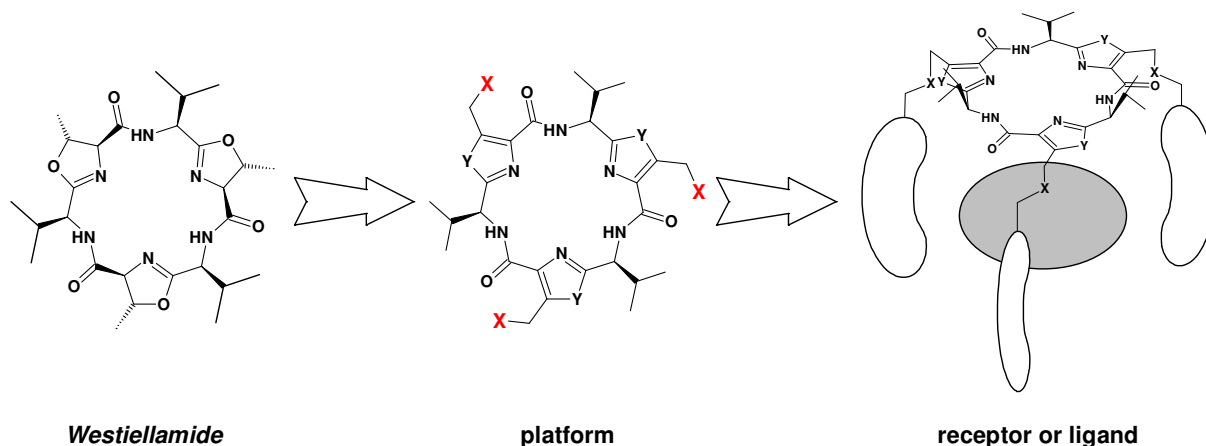


Abbildung 1: Optimierte Struktur des Inklusionkomplexes $\text{CHCl}_3@89b$ auf HF/3-21G*-Niveau.

Summary

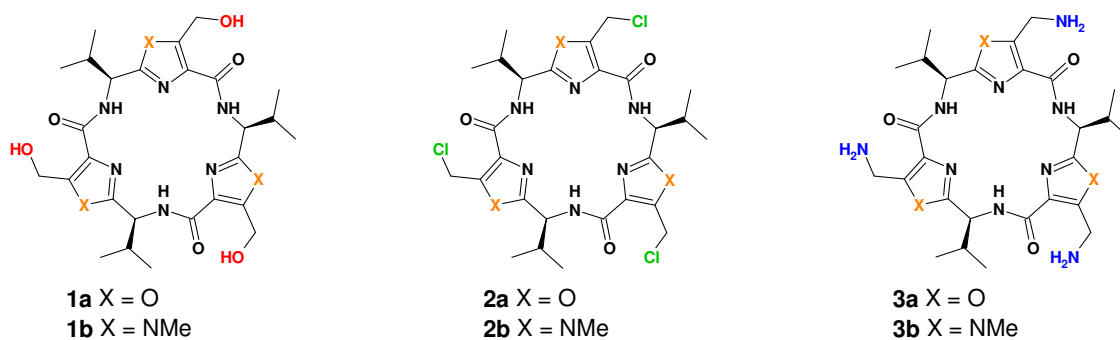
3. SUMMARY

A novel class of trifunctionalized pseudopeptide scaffolds based on the structure of the C_3 -symmetric marine cyclopeptide *Westiellamide* was designed. These macrocycles bear hydroxymethyl, chloromethyl or aminomethyl anchoring sites bound directly to theazole moieties of their rigid backbones (Scheme 1). These systems can potentially be used as central components for artificial receptors, container molecules or metal ligands, but their use in solution-phase combinatoric chemistry can also be envisioned.



Scheme 1: A general conception for the construction of artificial receptors based on trifunctionalised analogues of *Westiellamide*.

A convenient synthesis of chiral scaffolds with oxazole or N-methylimidazole units was elaborated (Scheme 2). Macrocycles **1a-b**, **2a-b** and **3a-b** can be obtained on gram scale through few preparative stages involving protective group techniques and a cyclooligomerisation step. As side products the corresponding cyclooctapeptides showing C_4 -symmetry were isolated. *Ab initio* calculations of the cyclohexapeptides showed a cone-like secondary structure, where the cone-angle defined by the planes of theazole-rings alters with respect to their outer heteroatoms.

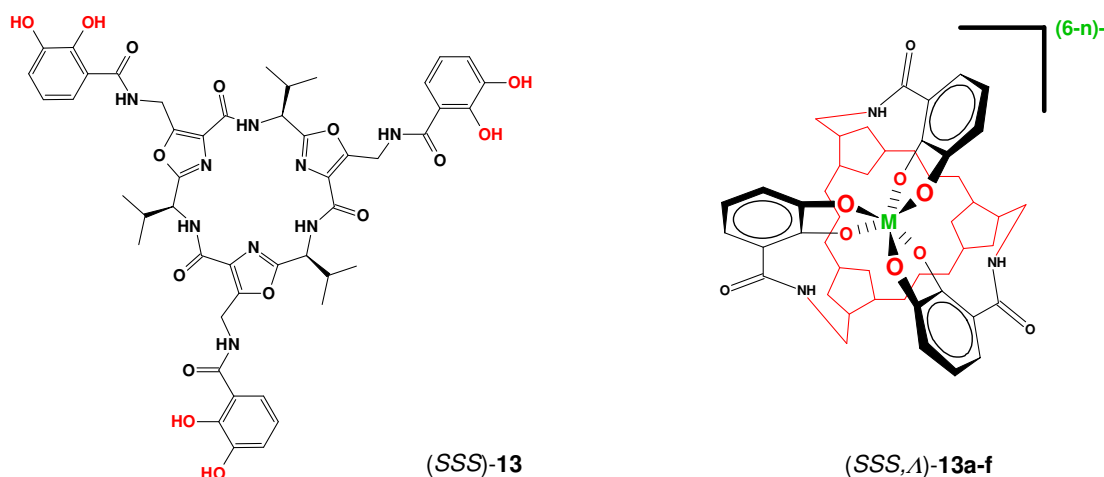


Scheme 2: Synthesized platforms.

Next, synthesis and investigation of three-armed hexadental ligands were performed in order to investigate the extent of chirality induction effected by the platforms on a coordinatively

Summary

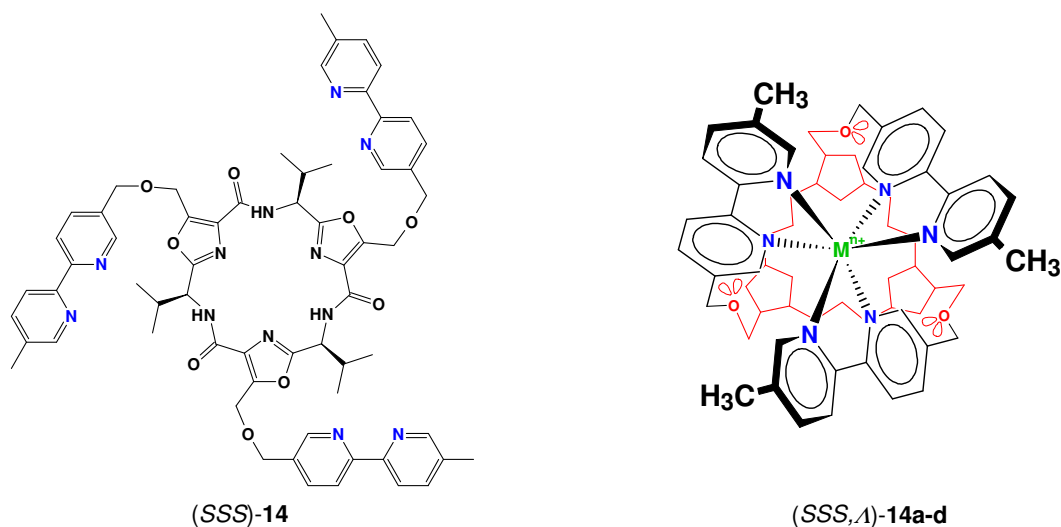
bound metal centre. Triscatecholate ligand **13** was synthesized starting from the C_3 -symmetric aminomethyloxazole platform **3a** (Scheme 3). ESI-MS measurements and UV/CD-spectrophotometric titration experiments indicated 1:1 complex formation of **13** with Al^{3+} -, Ga^{3+} -, In^{3+} -, Fe^{3+} - as well as with Ge^{4+} - and Ti^{4+} -ions. Changes of the CD-spectra upon coordination showed with exception of the Ti(IV)-complex fixation of the three catecholate binding arms in $\Lambda(M)$ -configuration around the metal centre. Quantum chemical modeling proved an extreme high diastereoselectivity for the formation of the observed octahedral metal complexes. The calculated energies for the (SSS,Λ) -configuration are of 55 to 88 kJmol^{-1} lower relative to the (SSS,Δ) -stereoisomer. The obtained structures for metal complexes **13a-f** show a considerable distortion of the backbone-conformation with respect to platform **3a**.



Scheme 3: A novel triscatecholate siderophore and schematic structure of its octahedral complexes.

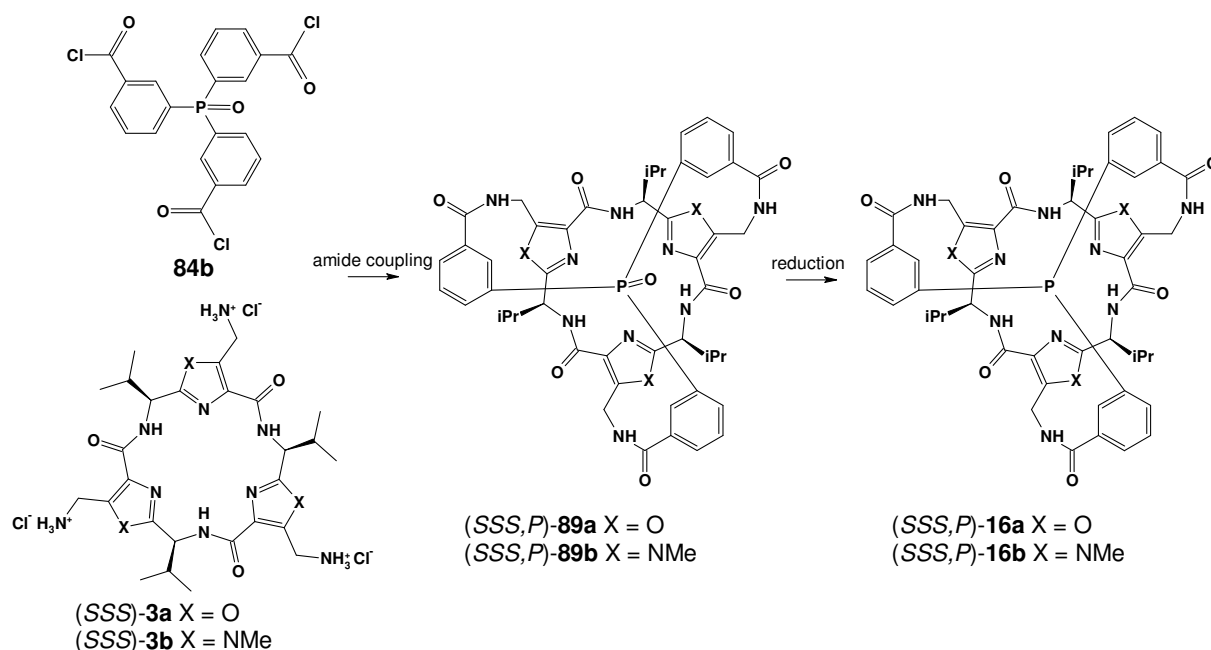
Ligand **14** was synthesized in a threefold *Williamson* ether synthesis starting from scaffold **1a** (Scheme 4). UV/CD-spectrophotometric titrations and *Job*-Plot analysis showed 1:1 complex formation of **14** with Zn^{2+} - and Ni^{2+} -ions, while a mixed stoichiometry could be observed with Cu^{2+} - and Co^{2+} -ions. In all of the tris(bipyridyl) complexes **14a-f** the binding arms adopt a helical orientation of $M(\Lambda)$ -chirality around the central metal ion. *Ab initio* calculations revealed for the Zn^{2+} -complex a lower, but still significant stereodifferentiation of 12 kJmol^{-1} .

Summary



Scheme 4: A novel tris(bipyridyl) ligand and schematic structure of its octahedral complexes.

In order to demonstrate the applicability of our platforms for predetermining the chirality at a distant covalently bound phosphorous centre, propeller-like triarylphosphine oxides **89a-b** and the corresponding triarylphosphines **16a-b** were synthesized by coupling scaffolds **3a-b** with the tripodal acid chloride **84b** (Scheme 5). 2D-NOESY experiments and QM-calculations verified, that the arene rings adopt in all compounds a helically fixed *P*-conformation. Triarylphosphines **16a-b** represent the first known conformationally stable triarylphosphines without helical inversion and can be treated as a new class of chiral phosphine ligands for conceivable applications as catalysts. The absence of residual isomerism at the phosphorous centre was confirmed both by dynamic ¹H-NMR and CD-measurements.



Scheme 5: Construction of the first configurationally stable propeller-like triarylphosphines.

Summary

In addition, substrates **89a-b** and **16a-b** act as container molecules by enclosing chloroform and dichloromethane in their cavity respectively. The structure of the inclusion complex with CHCl_3 was determined by *ab initio* calculations (Figure 1). The stability of the inclusion complex with chloroform is much higher than with dichloromethane. The otherwise oxidation sensitive phosphines **16a-b** are remarkably stabilized by the inclusion of chloroform.

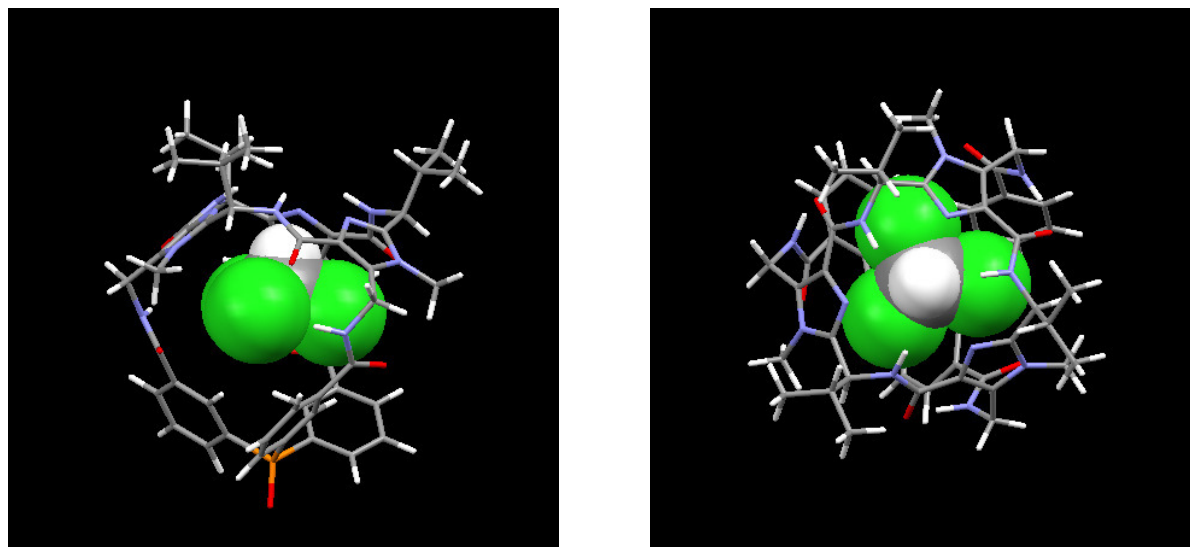
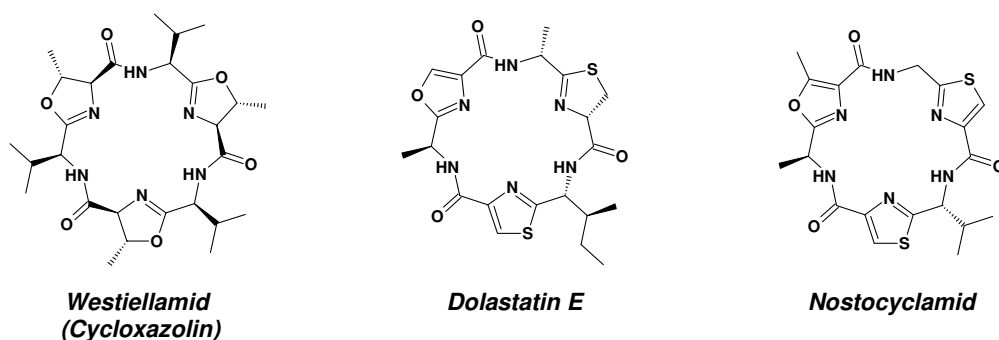


Figure 1: Molecular structure of the inclusion complex $\text{CHCl}_3@89b$ calculated at the HF/3-21G* level.

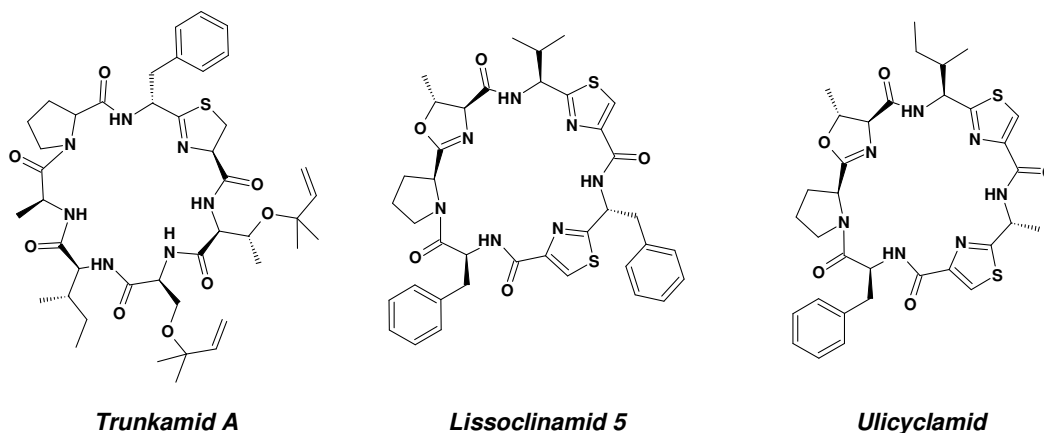
4. HINTERGRUND UND LITERATURÜBERSICHT

4.1. Marine Cyclopeptide

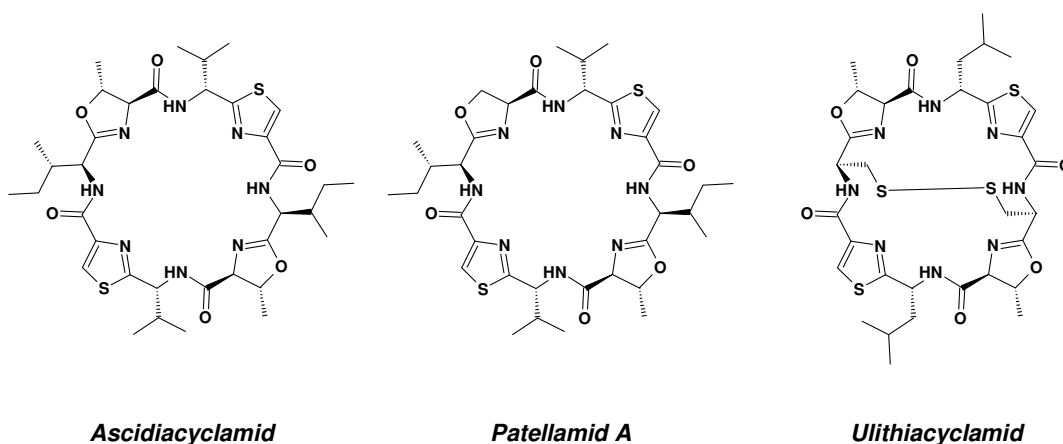
In den 1990er Jahren fand in der Erforschung von marinen Peptidalkaloiden eine spektakuläre Entwicklung statt.¹ Aus zahlreichen Meeresorganismen wie Manteltierchen, Schwämmen und Algen sowie Pilzen und diversen Bakterien wurden viele, bis dahin unbekannte organische Substanzen komplexer Struktur isoliert und zwecks möglicher medizinischer Anwendungen untersucht. Eine Großzahl dieser Verbindungen zeigten einen signifikanten antibakteriellen², entzündungshemmenden³, antifungalen⁴ oder antiviralen⁵ Effekt oder haben sich als zytotoxische⁶, multidrogenresistenzhemmende⁷ Wirkstoffe oder antineoplastische Substanzen bewiesen⁸. Für eine medizinische Anwendung solcher Systeme kann von großem Vorteil sein, dass die nach außen zeigenden hydrophoben Seitenketten des gekrümmten Peptidrückgrats zu einem effektiven Schutz der Amidbindungen des Makrocyclus gegen Peptidasen beitragen und somit ihre Penetration durch Zellmembranen und biologischen Barrieren ermöglichen. Eine auch in der Synthesechemie viel untersuchte Substanzklasse dieser Alkaloide ist die Gruppe der sogenannten *Lissoclinum*-Cyclopeptide.⁹ Diese Verbindungen weisen eine makrocyclische Struktur mit alternierender Abfolge von Fünfring-Heterocyclen (Oxazolin, Oxazol, Thiazolin oder Thiazol) und natürlichen Aminosäuren auf. Es handelt sich dabei um 18-, 21- oder 24-gliedrige Makrocyclen bzw. cyclische Hexa-, Hepta- oder Oktapeptide. Eine Auswahl der *Lissoclinum*-Alkaloide wird in den Schemata 6, 7 und 8 dargestellt.



Schema 6: 18-gliedrige marine Cyclopeptide.



Schema 7: 21-gliedrige marine Cyclopeptide.



Schema 8: 24-gliedrige marine Cyclopeptide.

Die charakteristischen Azolringe im Rückgratmakrocylus sind im Prinzip intramolekulare Kondensationsprodukte von Serin-, Threonin bzw. Cystein-Seitenketten mit der N-acylierenden Aminosäureeinheit in der makrocyclischen Sequenz. Der natürliche Zweck dieser Alkaloide ist wissenschaftlich noch umstritten. Neben der Abwehr gegen feindliche Mikroorganismen spielen diese Cyclopeptide vermutlich auch eine Rolle beim Transport von Metallionen.¹⁰

Die in dieser Arbeit dargestellten Liganden bzw. trifunktionalisierten Pseudopeptid-Plattformen sind strukturell auf das C_3 -symmetrische Alkaloid *Westiellamid* zurückzuführen. *Westiellamid* wurde erstmals 1990 von *Hawkins et al.* aus der Seescheide (*Ascidiae*) *Lissoclinum bistratum* isoliert und *Trisoxazolin* genannt.¹¹ Die chemische Struktur wurde 1992 mittels NMR-Spektroskopie und Röntgenkristallographie ermittelt. Die Festkörperstruktur zeigte eine fast planare Konformation mit C_3 -Symmetrie, wobei alle Valinseitenketten eine axiale Position in die gleiche Raumrichtung zeigend einnehmen. Die drei Oxazolinringe sind durch trans-Amidbindungen miteinander verknüpft; ins Innere des Makrocyclus ragen abwechselnd drei Wasserstoffdonor- und drei Wasserstoffakzeptor-

Literaturteil

Stickstoffatome. Dieses selbstkomplementäre Muster macht den Makrocyclus rigide. Es wurde auch gezeigt, dass dieses Alkaloid mit der aus dem terrestrischen Cyanobakterium *Westiellopsis prolifica* isolierten Substanz chemisch identisch ist.¹² Dieser Befund wurde durch die Symbiose der beiden Meeresorganismen und durch die Annahme, dass *Westiellamid* von dem marinen Cyanobakterium gebildet wird, erklärt (Abbildung 2).¹³

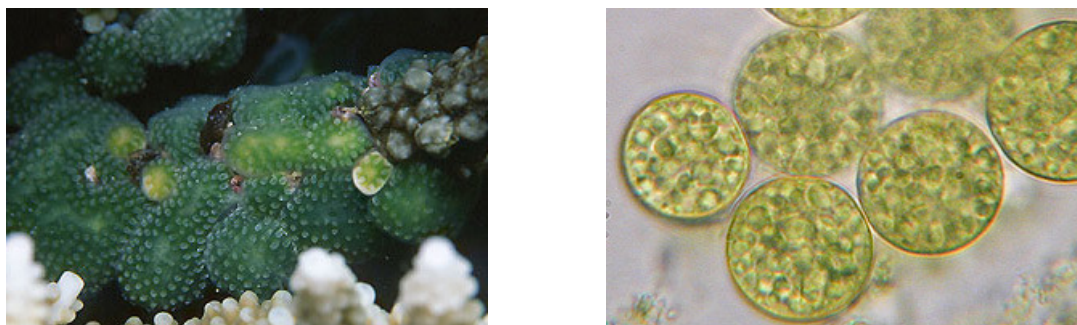
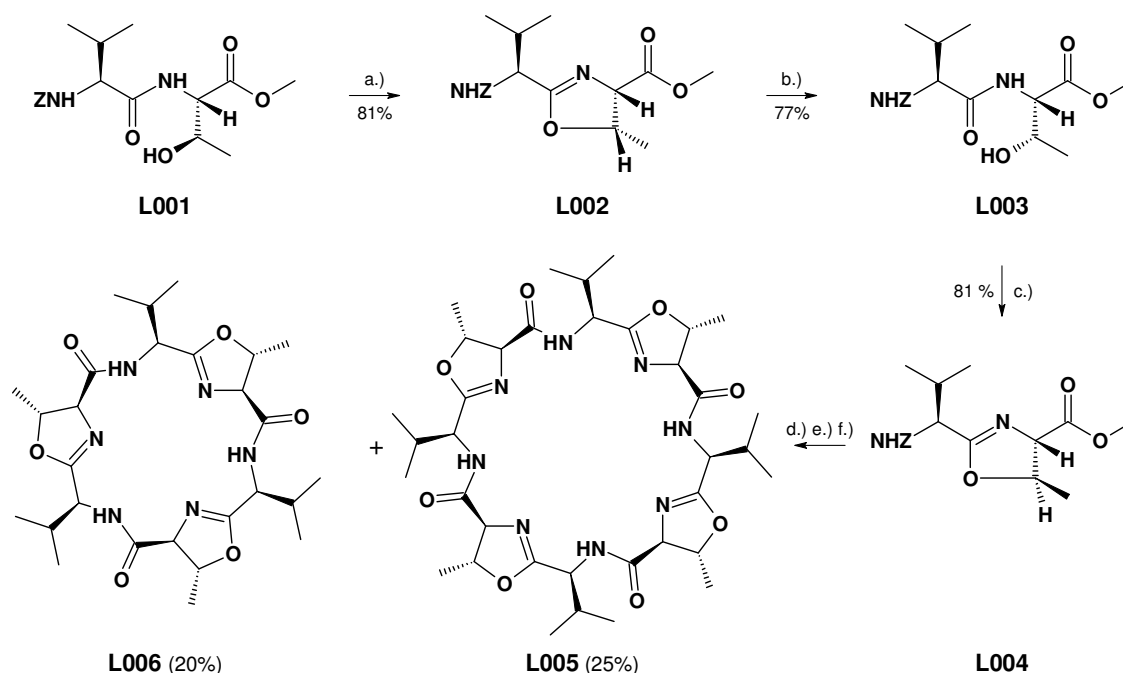


Abbildung 2: *Lissoclinum bistratum* (links) und *Westiellopsis prolifica* (rechts).

Die erste Totalsynthese des *Westiellamids* wurde bereits 1992 von *Wipf* veröffentlicht.¹⁴ Seine Strategie beruhte auf dem Einsatz von Dipeptidbausteinen mit präorganisierten Konformationen in einem Cyclotrimerisierungsverfahren (Schema 9). Die Fixierung der präorganisierten Konformation der Dipeptidsegmente durch intramolekulare Kondensation hat in zwei Aspekten einen wichtigen Zweck erfüllt. Durch „backbone bending“ wurde die Cyclotrimerisierung als Hauptreaktion gefördert mit gleichzeitiger Verhinderung der Cyclodimerisierung des Dipeptids zu einem Diketopiperazin. Im letzten Schritt der Synthese erfolgte die Aktivierung der Oxazolinaminosäure **L004** mit DPPA. Neben *Westiellamid* **L006** (20%) wurde auch das Cyclotetramer **L005** (25%) isoliert.¹⁵



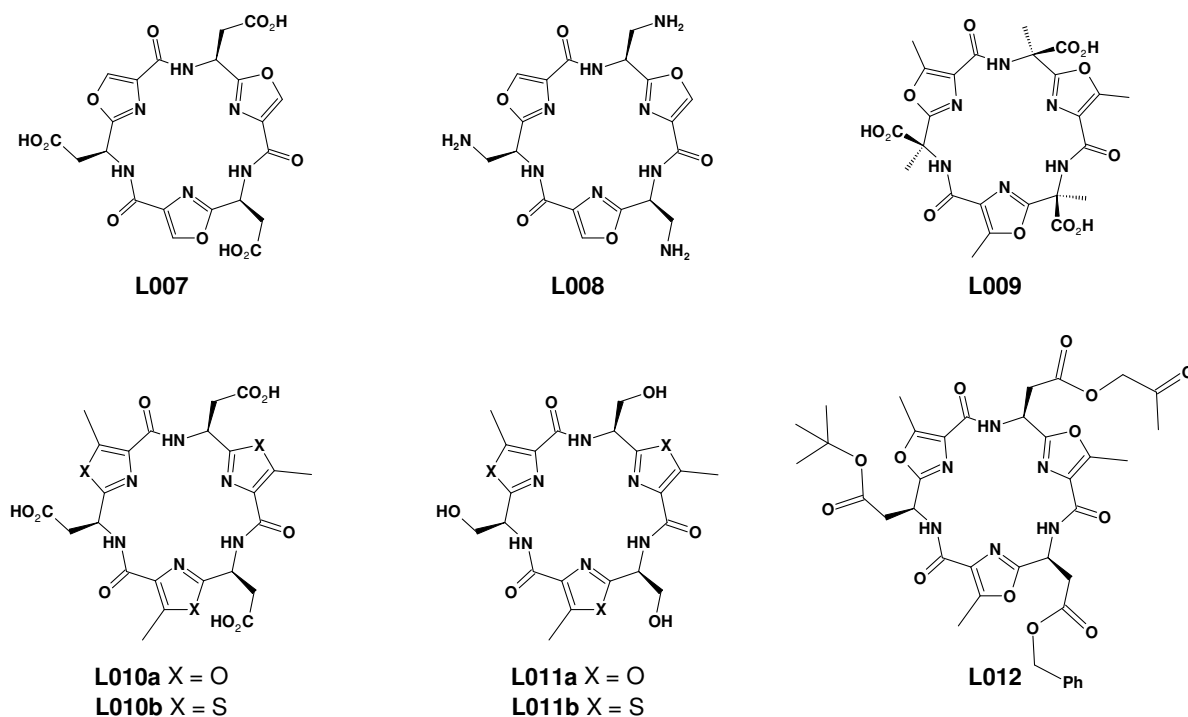
Schema 9: Die erste Totalsynthese des *Westiellamids* nach *Wipf et al.* **a.)** Burgess-Reagenz, THF, 70°C; **b.)** 0.3 N HCl, THF dann K₂CO₃, pH = 9.5; **c.)** Burgess-Reagenz, THF, 70°C; **d.)** H₂/Pd(C), MeOH; **e.)** NaOH, MeOH, H₂O; **f.)** DPPA, DMF, 0 – 22°C.

Durch Untersuchungen wurde festgestellt, dass auch *Westiellamid* befähigt ist, Metallionen fest und selektiv zu binden. *Westiellamid* besitzt eine hohe Affinität zu Silber(I)-Ionen und es wurde beobachtet, dass diese Komplexbildung eine starke Änderung der Konformation des Gerüsts mit sich zieht. Das Silberion koordiniert an die Amid-Carbonylgruppen, wobei sich diese von innen nach außen drehen. Das hat zur Folge, dass der Makrocyclus nach außen flippt und es so zur Bildung einer sandwichartigen Struktur kommt, in der sich ein Cluster aus vier Ag(I)-Ionen und zwei Makrocyclen befindet.¹⁶

Die breite Skala potenzieller Anwendungsmöglichkeiten als Pharmaka, Metallliganden sowie als Basis für neuartige Wirtmoleküle in der Supramolekularen Chemie hat für einen Aufschwung in der Syntheseforschung natürlich vorkommender azolhaltiger Cyclopeptide und künstlicher Analoga gesorgt.

4.2. C_3 -symmetrische künstliche *Westiellamid*-Analoge als Plattformen für Liganden

Die ersten künstlichen Analoga von *Lissoclinum*-Cyclopeptiden mit C_3 -Symmetrie wurden 1998 von *Rebek et al.* eingeführt. Sie haben die Tricarbonsäure **L007** und das Triamin **L008** hergestellt, um diese später als Bausteine in kombinatorischen Bibliotheken sowie als Template für künstliche Rezeptormoleküle einzusetzen (Schema 10). Diese Makrocyclen verfügen gegenüber *Westiellamid* über aromatische Oxazolringe im Rückgrat, was zwei Konsequenzen hat. Einerseits ist die Synthese wesentlich einfacher, weil nur ein Chiralitätszentrum pro Dipeptideinheit vorhanden ist und dieses während der Synthese nicht verändert wird. Andererseits zeigen Cyclohexapeptide mit Heteroaromaten wie Oxazol oder Thiazol eine flache und wesentlich rigidere Struktur als *Westiellamid* und ähnliche Moleküle mit Azolinen. Entsprechend ihrer Koplanarität vermindert jeder Aromat die Torsionsmöglichkeiten im 18-gliedrigen Skelett um eine C-N-Bindung. Die Konformation ist gespannt und in Molekülen wie **L007** und **L008** befinden sich die Heteroaromaten auf einer fast planaren bzw. leicht konvexen Kegelmantelfläche betrachtet aus Richtung der funktionalisierten Seitenarme. Die Konjugation der Heteroaromaten mit den benachbarten Carbonylgruppen sowie die intramolekularen gegabelten Wasserstoffbrücken zwischen den Amid-NH- und Azol-N-Gruppen tragen zur Koplanarität der Azolringe bei. Dagegen wirken der sterische Anspruch und die thermischen Schwingungen sowie Rotationen der Aminosäureseitenketten in den α -Positionen.¹⁷

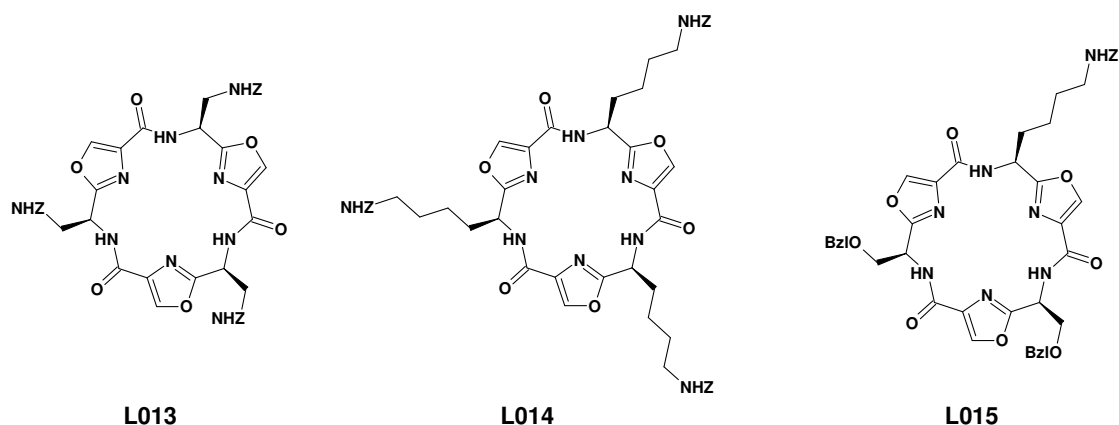


Schema 10: Funktionalisierte C_3 -symmetrische Plattformen aus der Arbeitsgruppe um *Rebek*.

Literaturteil

Die Anwendung der Tricarbonsäureplattform **L007** war allerdings auf nichtbasische Reaktionsbedingungen beschränkt. Die leichte Epimerisierung der tertiären Chiralitätszentren hat zu Nebenprodukten mit „non-all-syn“ Konfiguration geführt. Um dieses Problem vorzubeugen, wurde im gleichen Arbeitskreis die razemisierungsfreie Tricarbonsäureplattform **L009** mit einer Gesamtausbeute von 38% hergestellt.¹⁸ Diese Plattform diente später als zentrale Einheit in der Selektion von Galaninrezeptoragonisten aus kleinen Substanzbibliotheken.¹⁹ Durch die Verwendung von 5-Methyloxazol- und 5-Methylthiazolmodulen konnten die Ausbeuten der Eintopfmacrocyclisierungen zur Plattform bis zu 69% verbessert werden.²⁰ Neben den C_3 -symmetrischen Plattformen **L010a-b** und **L011a-b** wurde durch lineare Kettenverlängerung und anschließender Cyclisierung von Oxazolbausteinen mit orthogonal geschützten Seitenketten auch die regioselektiv substituierbare Plattform **L012** hergestellt.

Zu ähnlichen Zwecken haben *Boss* und *Waldvogel* neben der Z-geschützten Vorstufe **L013** der tripodalen Aminoplattform **L008** auch die Makrocyclen **L014** mit drei geschützten Lysinseitenketten bzw. **L015** mit orthogonal geschützten 4-Aminobutyl- und Hydroxymethylfunktionen hergestellt (Schema 11). Bei der Eintopftrimerisierung wurden die besten Ausbeuten mit der Pentafluorphenylester-Methode erzielt. Dabei wird der am terminalen Stickstoff Boc-geschützte Oxazolmonomerbaustein mit EDCI-Hydrochlorid und Pentafluorphenol in den aktivierten Ester umgewandelt, dieser wird isoliert und bei der Cyclisierung im Dioxan unter Einwirkung von Chlorwasserstoffgas *in situ* entschützt.²¹

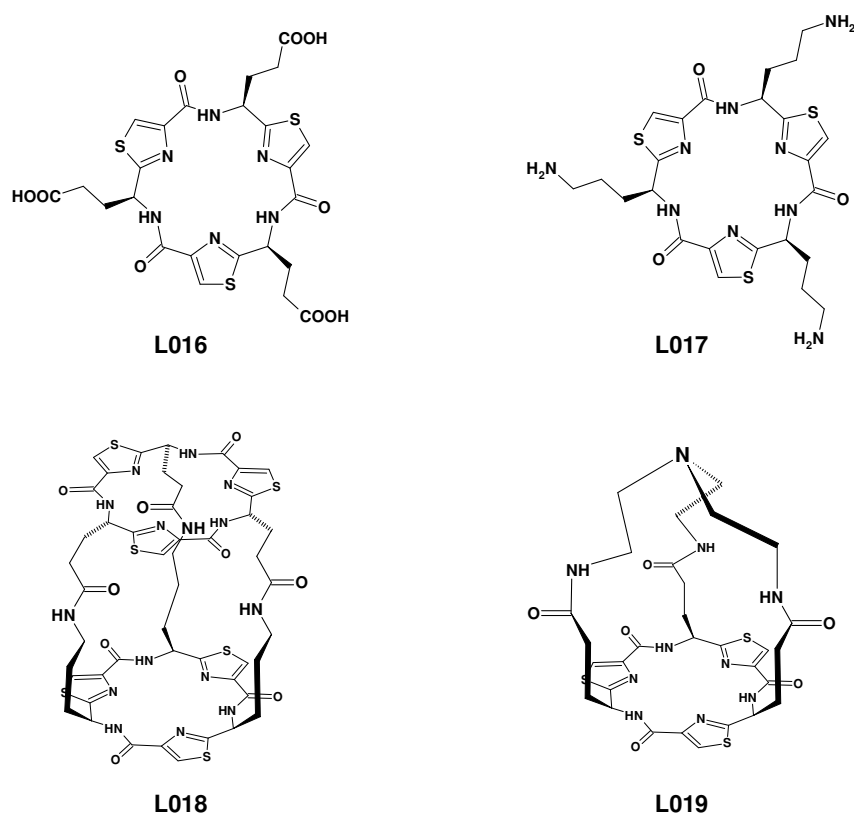


Schema 11: Tripodale Amino- und Aminoalkoholplattformen von *Waldvogel*.

Obwohl anfangs die sequenzielle Synthese die C_3 -symmetrischen Cyclopeptide in der Regel mit wesentlich besseren Gesamtausbeuten ergab, hat man auch versucht, die Cyclotrimerisierungsreaktionen zu optimieren. *Pattenden* und seine Mitarbeiter haben gezeigt, dass mit dem Kopplungsreagenz FDPP bei der Cyclooligomerisation von enantiomerenreinen Thiazoldipeptiden Ausbeuten von bis zu 93% zu erzielen sind und die

Literaturteil

Konzentration der Reaktionslösung keinen signifikanten Einfluss auf die Trimer-Tetramer-Selektivität hat.²² Ein Jahr später wurde entdeckt, dass Metallionen einen Templateffekt in der Cyclooligomerisation ausüben. Während bei Zugabe von LiBF_4 , ZnCl_2 oder NH_4PF_6 der Anteil an Cyclotrimer erhöht wird, wirken Na^+ , K^+ , Cs^+ , Cd^{2+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} und Ag^+ -Ionen entgegengesetzt oder haben gar keinen Einfluss auf die Produktselektivität. Allerdings sind unter Einwirkung dieser Additive die Ausbeuten sowohl fürs Trimer als auch fürs Tetramer niedriger.²³ In einer anderen Arbeit von *Pattenden* wurden durch Kondensation der Tricarbonsäure **L016** mit der tripodalen Aminoplattform **L017** und Tris(2-aminoethyl)amin beeindruckende zylinder- bzw. kegelförmige Containermoleküle synthetisiert, über ihre Komplexierungseigenschaften wurde aber bis heute nicht berichtet (Schema 12).²⁴ Interessanterweise verlief die Konstruktion der Analoga von **L019** durch Verknüpfung dreier Azolmonomereinheiten mit einem zentralen C_3 -symmetrischen Spacer und anschließender Cyclisierung („scaffolded oligomerisation“) nur mit geringen Ausbeuten.²⁵

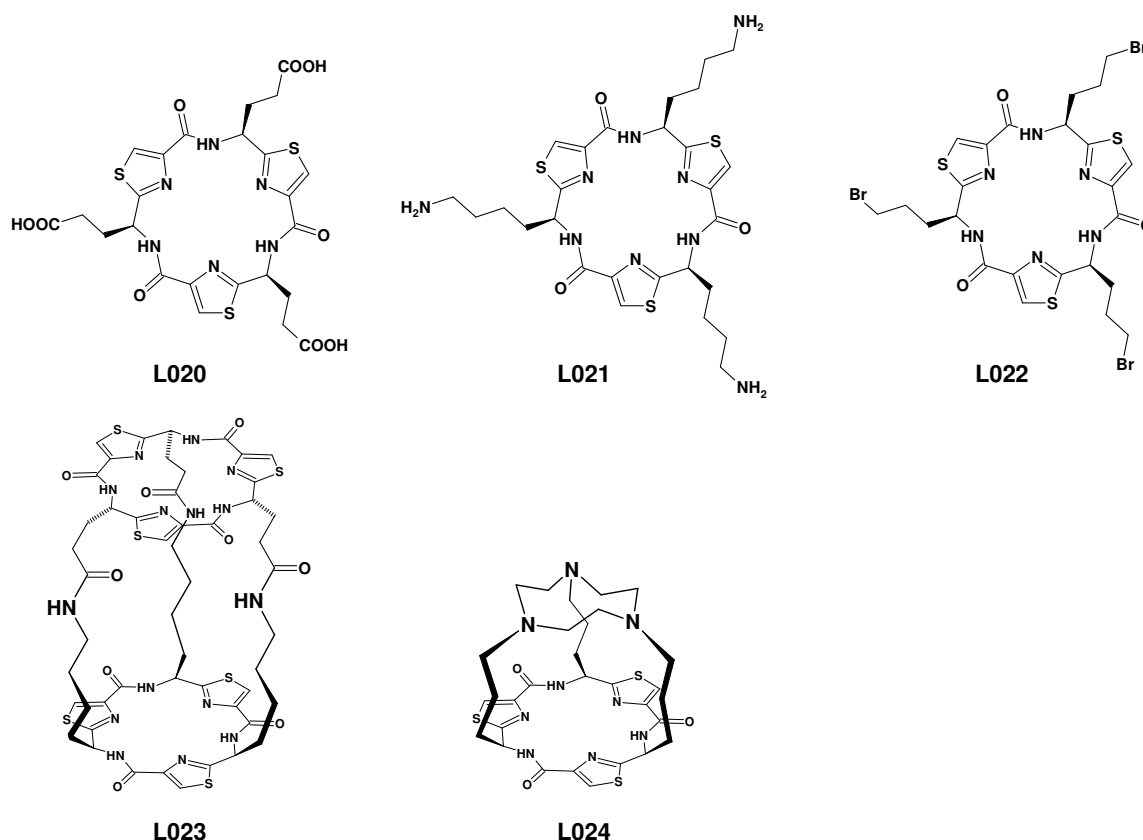


Schema 12: Thiazolplattformen und Containermoleküle von *Pattenden et al.*

Fairlie et al. haben ähnliche trifunktionalisierte Thiazolplattformen mit 2-Carboxyethyl-, 4-Aminobutyl- bzw. 3-Brompropylseitenketten hergestellt und diese zur Darstellung der makrocyclischen Kavitanen **L023** und **L024** eingesetzt (Schema 13). Obwohl laut den berichteten Ausbeuten beide Substanzen im Gramm-Maßstab leicht erhältlich sind, sind über

Literaturteil

ihre geplanten Anwendungen als Metallligand, Peptidrezeptor oder Enzymmimetika keine weiteren Informationen bekannt.²⁶

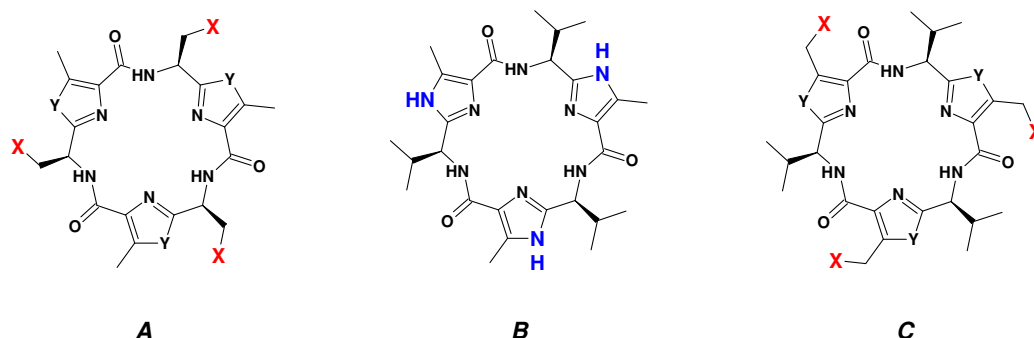


Schema 13: Thiazolplattformen und Containermoleküle von Fairlie.

Die bis jetzt dargestellten Plattformen haben gemeinsam, dass die Anknüpfungsstellen für weitere Strukturelemente in Form von Carboxy-, Amino-, Hydroxy- oder Halogenfunktionen vicinal zur Amidbindung eingebaut sind (Formel A, Schema 14). Diese Funktionalisierung macht die Anwendung natürlicher Aminosäureinheiten wie Serin, Threonin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Lysin oder Ornithin einfach und angenehm. Eine zweite Möglichkeit besteht darin, Ligand bzw. Rezeptorarme an den Azolringen der Plattformen einzuführen. Dies kann am günstigsten durch alkylierbare oder acylierbare Funktionen in der Position 5 der Azoleinheiten (C) oder durch Alkylierung der freien NH-Gruppen der Imidazolringe erfolgen (B). Ein wesentlicher Unterschied ist zwischen den beiden Alternativen, dass im ersten Fall die Seitenarme in Richtung der konvexen Seite stehen, während sie bei der Azolsubstitution in Richtung der konkaven Seite zeigen. Dies macht Plattformen der allgemeinen Strukturformel B und C attraktiv für die Konstruktion supramolekularer Liganden, die Calixarenen oder Resorzinarenen ähneln, wobei der Hohlraum für ein passendes Gastmolekül durch das schalenförmige Plattformgerüst und die drei zuklappbaren Bindungsarme umgeben wird; ähnlich wie bei einem mechanischen Dreifingergreifer. Darüber hinaus besteht die

Literaturteil

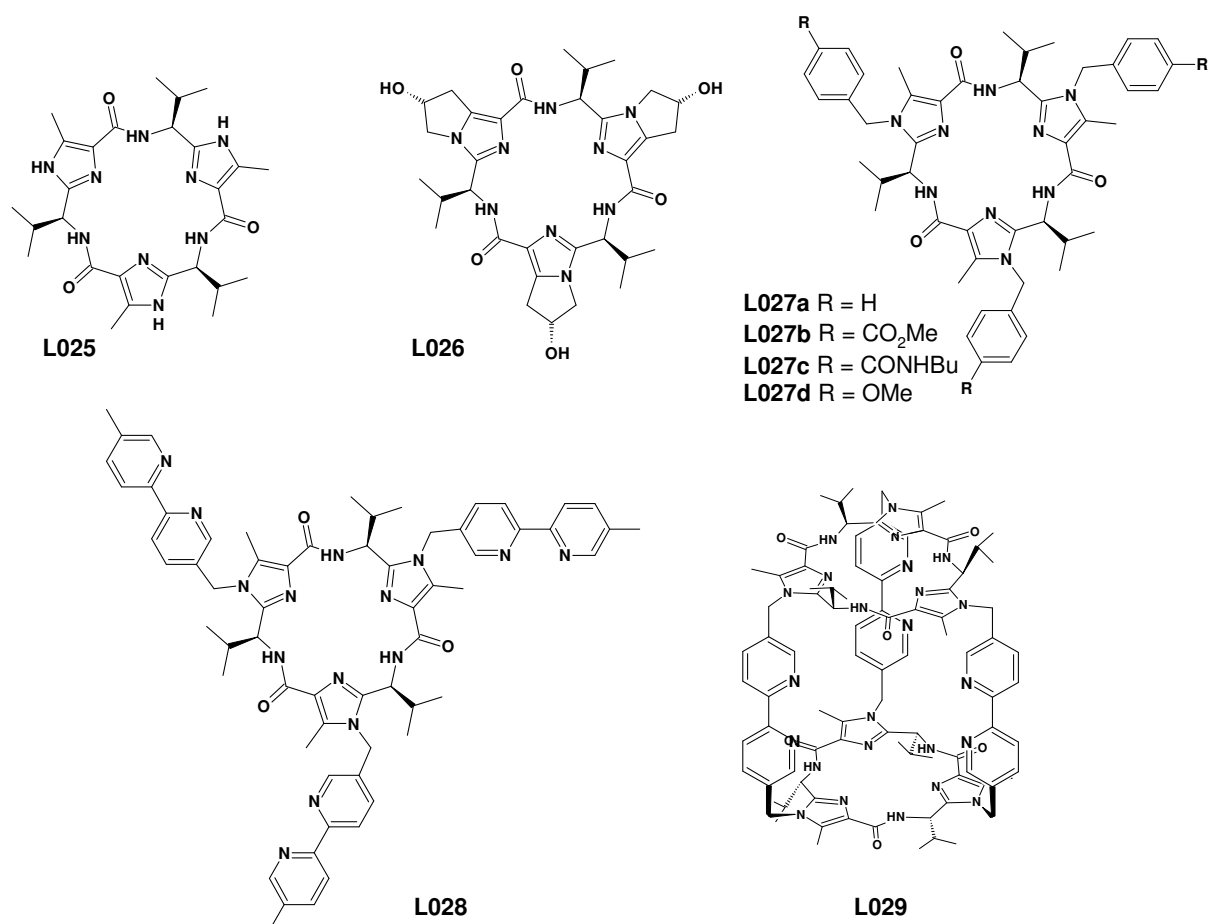
Möglichkeit zu enantioselektiven Erkennungsprozessen auf Grund der drei Chiralitätszentren im Rückgrat. Durch eine Monte-Carlo-Konformationsanalyse²⁷ mit AMBER-Kraftfeld²⁸ unter MacroModel²⁹ wurde für die Plattformen der Struktur **A** ein Abstand von 6.6 bis 8.5 Å zwischen den CH₂X-Methylengruppen ermittelt, während bei Struktur **C** dieser Abstand 9.5 bis 10.3 Å beträgt.



Schema 14: Alternative Strategien zur Funktionalisierung eines *Westiellamid*-Analogons.

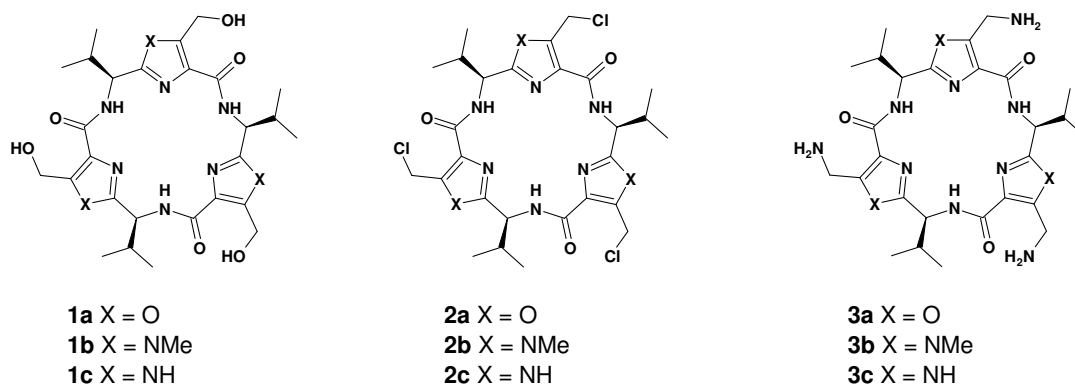
Der Abstand der drei Brückenkopf-atome ist von der Konformation des Plattformgerüsts abhängig. Diese kann durch die Wahl der Azolringe innerhalb gewisser Grenzen beeinflusst werden. Die ersten *Westiellamid*-Analoge mit Imidazoleinheiten wurden von *Haberhauer et al.* eingeführt.³⁰ DFT-Rechnungen, die im guten Einklang mit den Röntgenkristallstrukturen stehen, haben gezeigt, dass Oxazolplattformen bevorzugt in einer flachen Konformation vorliegen, während bei Imidazol- und Thiazolplattformen die konische Auswölbung der Fünfringe aus der Referenzebene begünstigt ist.³¹

Durch Kondensation weiterer starrer Ringe mit den Imidazoleinheiten konnte die dreiarmlige Plattform **L026** mit einem Durchmesser größer als 11 Å dargestellt werden (Schema 15).³² Künstliche Rezeptoren mit der Imidazolplattform **L025** sind aber schon ausreichend groß, um kleinere Moleküle nichtkovalent zu binden. So komplexiert der Tribenzylmakrocyclus **L027a** Solvensmoleküle wie Dichlormethan oder Chloroform, während **L028** mit drei 2,2'-Bipyridinseitenarmen Phloroglucin in CDCl₃/Acetonitril-d₁ (9:1) mit einer Assoziationskonstante von 680 M⁻¹ bindet.³³ Bemerkenswert ist, dass das käfigartige Analogon **L029** ein schwächerer Rezeptor für Phenolderivate ist und geschlossene Containermoleküle den Dreifingergreifer-Rezeptoren nicht unbedingt überlegen sind. Bei **L027a** konnte durch eine AM1-semiempirische Konformationsanalyse eine kleine Präferenz der Konformation mit drei Benzylarmen zur konkaven Seite nachgewiesen werden.



Schema 15: Tripodale Imidazolplattformen und Rezeptormoleküle von *Haberhauer*.

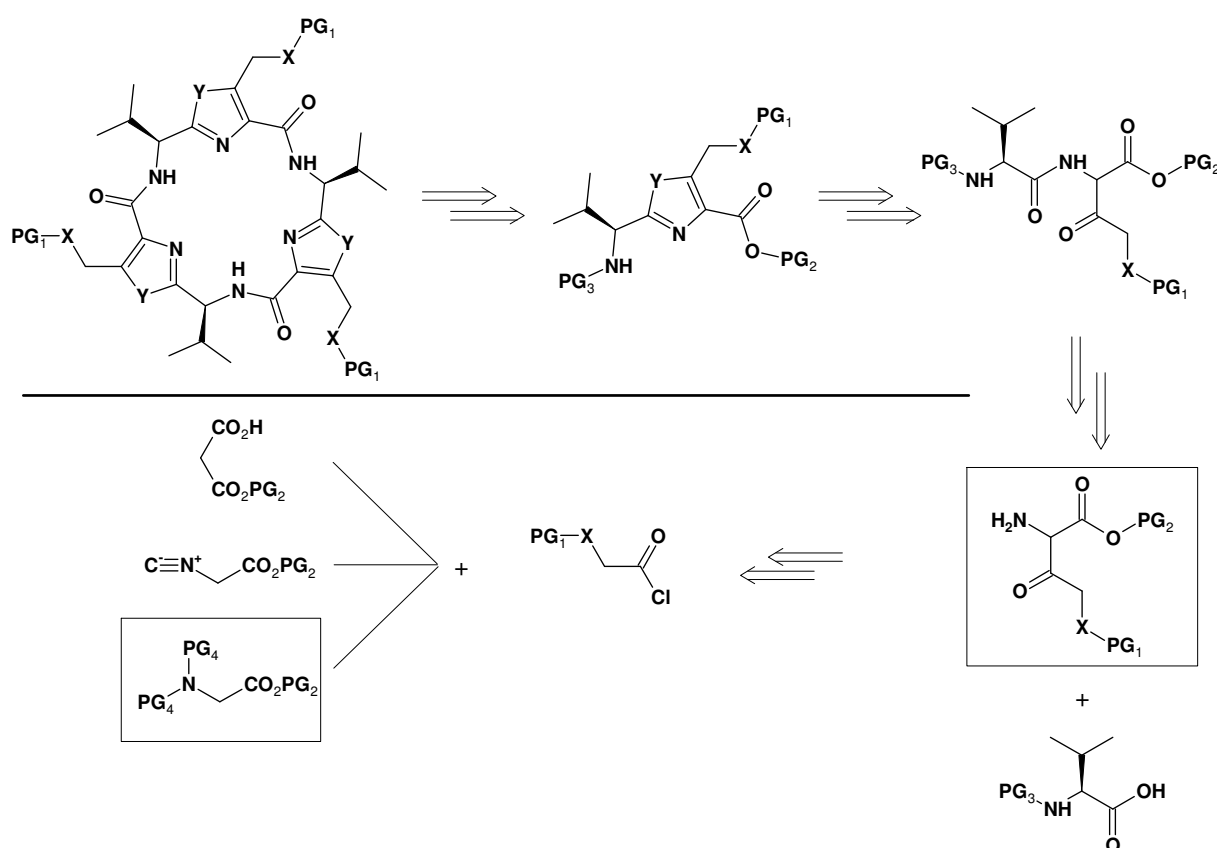
Um neuere Metallliganden, Wirtmoleküle und Organokatalysatoren auf der Basis von tripodalen *Westiellamid*-Analoga zu entwickeln, wurde im Arbeitskreis zum Ziel gesetzt, Plattformen des Typus **C** zu etablieren. Die Substanzen in Schema 16 waren vorher in der Literatur noch nicht beschrieben. Das primäre Ziel dieser Dissertationsarbeit war, einen brauchbaren Syntheseweg für tripodale Plattformen zu erarbeiten, damit diese zu weiteren synthetischen und analytischen Studien in ausreichender Menge verfügbar sind.



Schema 16: Tripodale *Westiellamid*-Analogas als Zielstrukturen.

4.3. Synthesestrategie der Zielmoleküle

Die Syntheseplanung ist in Schema 17 dargestellt. Die Darstellung der Plattformen mit geschützten Amino- oder Hydroxymethylseitenketten war in einem einzigen Schritt durch Cyclotrimerisierung der entsprechenden Oxazol- bzw. Imidazoldipeptide geplant. Die Azolringe in den Monomerbausteinen sind durch intramolekulare Kondensation der entsprechenden α -Amido- β -ketoester bzw. α -Amido- β -iminoester zugänglich. Diese Ketoamide lassen sich durch eine Peptidkopplung einer am N-Terminus geschützten natürlichen Aminosäure (hier (*S*)-Valin) mit dem razemischen α -Amino- β -ketoester herstellen. Die 4-oxo- bzw. 4-azasubstituierten 2-Amino-3-ketobutansäureester mussten synthetisiert werden. Solche Aminoketone sind durch C-Acylierungsreaktionen von Enolatestern zugänglich. Hierzu wurden als Acylierungsmittel schon literaturbekannte Säurechloride hergestellt. Zur Darstellung des Aminoketons wurden mehrere Methoden überlegt.

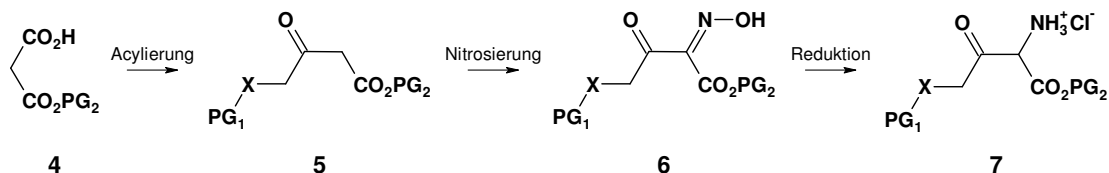


Schema 17: Retrosynthetischer Aufbau der Zielstrukturen.

Die erste Möglichkeit ist die decarboxylative C-Acylierung von Maleinsäurehalbestern, gefolgt von Nitrosierung und Reduktion zum Amin (Schema 18). Der Nachteil bei dieser Methode ist, dass bei der Acylierung der Maleinsäuremonoester im Überschuss eingesetzt werden muss, um einen hohen Umsatz zu erzielen.³⁴ Darüber hinaus ist der Kreis der

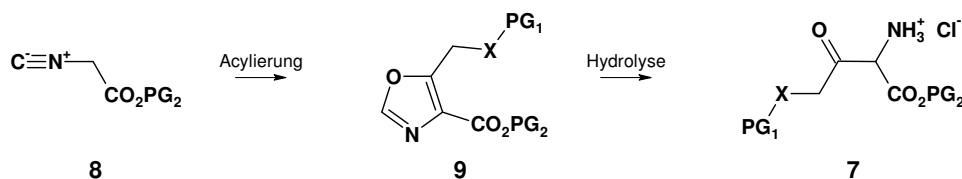
Literaturteil

anwendbaren Schutzgruppen für PG₁ und PG₂ ziemlich eingeschränkt. Die Reduktion des Oxims kann wegen der Selbstkondensation des Ketoamins nur im Sauren durchgeführt werden. Bei katalytischer Reduktion können reduktionslabile Schutzgruppen wie Benzyl oder Benzyloxycarbonyl nicht verwendet werden, während bei chemischer Reduktion mit Zn³⁵ oder SnCl₂³⁶ die Abtrennung des Ketoamins von anorganischen Salzen problematisch ist.



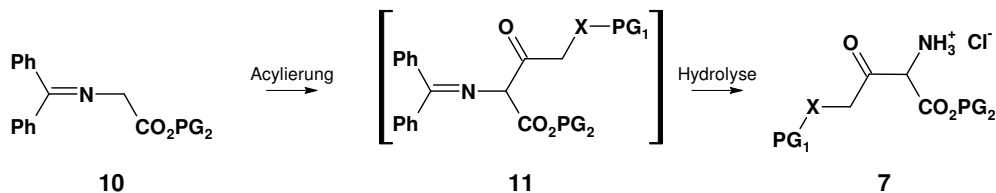
Schema 18: Synthese von α -Amino- β -ketoestern über Oxime.

Die zweite Alternative umfasst die Oxazolsynthese nach Schöllkopf³⁷ und die anschließende saure Hydrolyse (Schema 19). Die benötigten harschen Bedingungen beim zweiten Schritt können aber kritisch sein, da α -Amino- β -ketoester in der Regel thermisch instabil sind. Ein Indiz dafür ist, dass diese Methode bis jetzt vorwiegend mit Arylcarbonsäurechloriden angewendet wurde.³⁸



Schema 19: Synthese von α -Amino- β -ketoestern aus Isocyanoessigestern.

Die von uns gewählte dritte Methode gewährleistet den Zugang zum Aminoketon in einem einzigen Schritt. Dabei bedient man sich als Glycinanionäquivalent des O'Donnell-Ketimins.³⁹ Die Reaktion lässt sich mit stöchiometrischem Verhältnis der Edukte durchführen und die Entfernung der Diphenylmethylen-Schutzgruppe erfolgt gleich nach der Acylierung.



Schema 20: Synthese von α -Amino- β -ketoestern aus N-(Diphenylmethylen)glycinestern.

Die verwendeten Schutzgruppen PG₁, PG₂ und PG₃ mussten so gewählt werden, dass sie unter den erforderlichen Reaktionsbedingungen der Kondensation nicht abgespalten werden. Andererseits mussten PG₂ und PG₃ gegenüber der protektiven Gruppe der Seitenkette selektiv und leicht entfernbar sein. Da die Synthese der C₃-symmetrischen Plattformen in einer Cyclooligomerisation geplant war, war die selektive Entschützbarkeit der C- und N-Termini

Literaturteil

keine strenge Voraussetzung. Bei der Konstruktion von Plattformen niedrigerer Achsensymmetrie sollte die Orthogonalität auch zwischen PG_2 und PG_3 vorliegen.

4.4. Prädeterminierung der Chiralität an oktaedrisch koordinierten Metallzentren

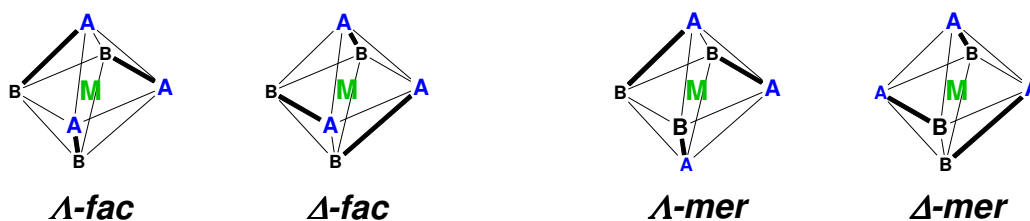
Der Begriff Chiralitätsprädeterminierung bedeutet die Übertragung von chiraler Information zwischen zwei molekularen Strukturelementen. Dabei handelt es sich um einen Vorgang unter Beteiligung intra- oder intermolekularer Wechselwirkungen, durch den die Chiralität eines neu gebildeten Strukturelements abhängig von einem bereits vorhandenen chiralen Strukturelement oder Molekül vorherbestimmt wird. Ein neues Chiralitätselement kann durch Bindungsverknüpfungen oder durch Aufhebung von Konformationsänderungsprozessen entstehen. Im ersten Fall spricht man von Chiralitätstransfer, einem Prozess, der vor allem in der Darstellung optisch aktiver und stereochemisch reiner Pharmaka oder Agrochemikalien von praktischer Bedeutung ist. Dabei erfolgt die Bildung des neuen Stereoelements in der Regel in Folge einer kovalenten Bindungsverknüpfung, es kann aber auch durch Entstehung koordinativer Bindungen stattfinden.

Chiralitätsinduktion bedeutet dagegen die Mitwirkung sterischer und elektronischer Effekte zur Stabilisierung einer von mehreren chiralen Konformationen, die Chiralität eines Moleküls oder Molekülteils kommt ohne Änderung der Konstitution zustande. Chiralitätstransfer- und Chiralitätsinduktionsprozesse können nach der Art des stereogenen Elements bzw. des gebildeten Chiralitätselements klassifiziert werden. Sowohl bei primären als auch bei sekundären Chiralitätselementen kann es sich um eine zentrale, axiale, planare oder helikale Chiralität handeln.

Der überwiegende Teil der organischen Stereochemie befasst sich mit der Prädeterminierung der Chiralität an tetraedrisch umgebenen Kohlenstoffzentren. Die Vorbestimmung der Chiralität an Metallzentren ist dagegen ein erst seit kürzerer Zeit untersuchtes Gebiet. Wegen der größeren Anzahl der möglichen Stereoisomeren bei höheren Koordinationszahlen und der Vielfältigkeit möglicher Metallkerne stellt diese Aufgabe ein komplexes Phänomen dar. Die Darstellung von Metallkomplexen mit eindeutiger Konfiguration ist aber nicht nur von akademischem, sondern auch von praktischem Interesse. Neben des immensen Aufkommens der neuesten Ergebnisse der asymmetrischen Organokatalyse⁴⁰ und der Biokatalyse⁴¹ bewahrt die Metallkatalyse weiterhin ihre wichtige Rolle unter einer Reihe von enantioselektiven Umwandlungen. Bekannte Reaktionen sind die Sharpless-Epoxidierung, die Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung, die Noyori-Reduktion, die Keck-Allylierung, die asymmetrischen Diels-Alder-Cycloadditionen mit chiralen Lewis-Säuren und die enantioselektiven Varianten der Hydroxylierung von Olefinen, der Mukaiyama-Aldoladdition und der Henry-Reaktion.⁴² Die Mechanismen dieser Reaktionen haben gemeinsam, dass das Metall eine Organisationsfunktion übernimmt. Das katalytisch aktive Zentrum wird durch einen oder

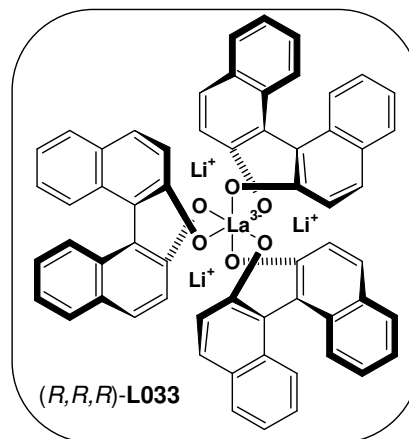
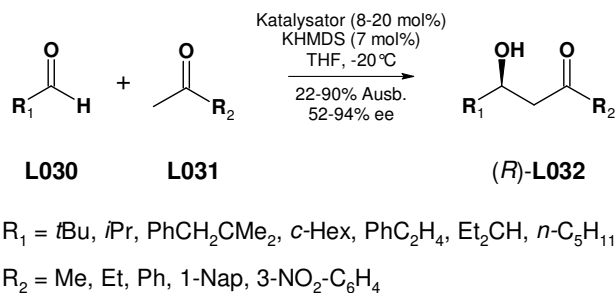
mehrere chiralen Liganden umgeben, so dass die Chiralität des Metallions prädestiniert wird. Durch die freien Orbitale der desymmetrisierten Koordinationssphäre im Katalysator-Komplex wird die chirale Information übersetzt. Die Koordination des Substrats und/oder des Reagenzes sowie die darauf folgenden neuen Bindungsverknüpfungen und die Spaltung des Komplexes vom Produkt können nur über Geometrien vorgenommen werden, die sich als diastereotope Objekte verhalten, was im Endeffekt eine Stereoselektivität zur Folge hat.

Zur Entwicklung neuer und effektiver Ligand-Metall-Systeme für die enantioselektive Katalyse ist das Prinzip der Chiralitätsprädestinierung am Metallzentrum essentiell. Als einfaches Beispiel betrachte man die Bildung von oktaedrischen Metallkomplexen des Typs $[M(AB)_3]$. Solche Komplexe mit drei gleichen zweizähligen Liganden bzw. mit einem sechszähligen Liganden, der drei gleiche zweizählige Bindungsarme aufweist, können in vier unterschiedlichen Konfigurationen vorliegen (Schema 21). Diese werden als Δ -mer, Λ -mer, Δ -fac und Λ -fac bezeichnet. Dabei bezeichnet *mer* die meridionale Anordnung dreier koordinierender Zentren auf einer Gürtellinie und *fac* bezeichnet die faciale Anordnung, in der die drei Donorzentren höherer/niedriger Priorität eine Fläche des Oktaeders aufspannen. Die Konfigurationsangaben Λ (für *M*) und Δ (für *P*) weisen darauf hin, dass die zusammengehörenden Donoratome A und B um die C_3 -Hauptachse des Komplexes eine negative (entgegen den Uhrzeigersinn) oder eine positive (im Uhrzeigersinn) Helix bilden.⁴³



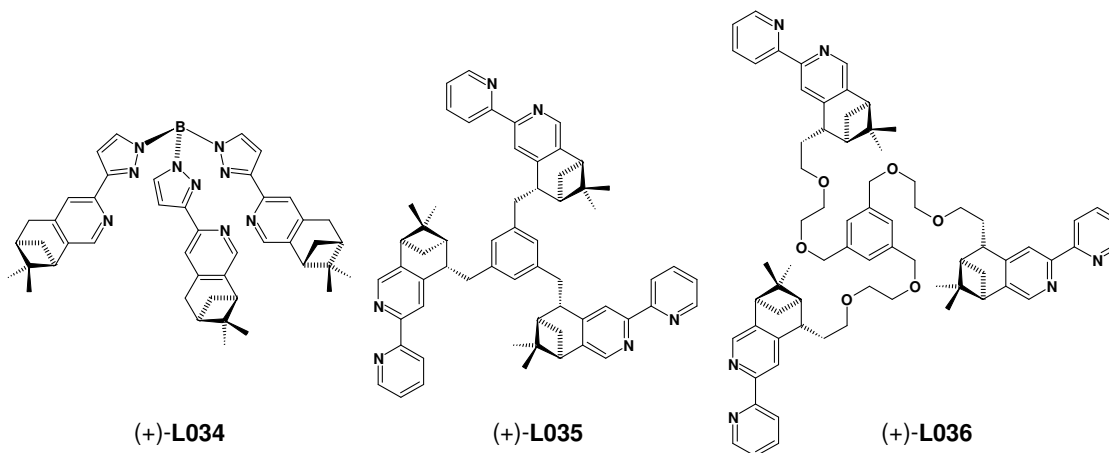
Schema 21: Schematische Darstellung der Isomere von Komplexen des Typs $[M(AB)_3]$.

Stereochemisch einheitliche oktaedrische Metallkomplexe können auch als Katalysatoren Verwendung finden. Ein Beispiel dafür ist die enantioselektive Katalyse von Aldoladditionen mittels Lithium-[tris((*R*)-binaphthoxy)lanthanat(III)] (Schema 22). Im anionischen Komplex wird die Chiralität am La(III)-Zentrum durch die axiale Konformation der drei BINOL-Liganden bestimmt.⁴⁴



Schema 22: Enantioselektive Katalyse der Aldoladdition nach Shibasaki *et al.*

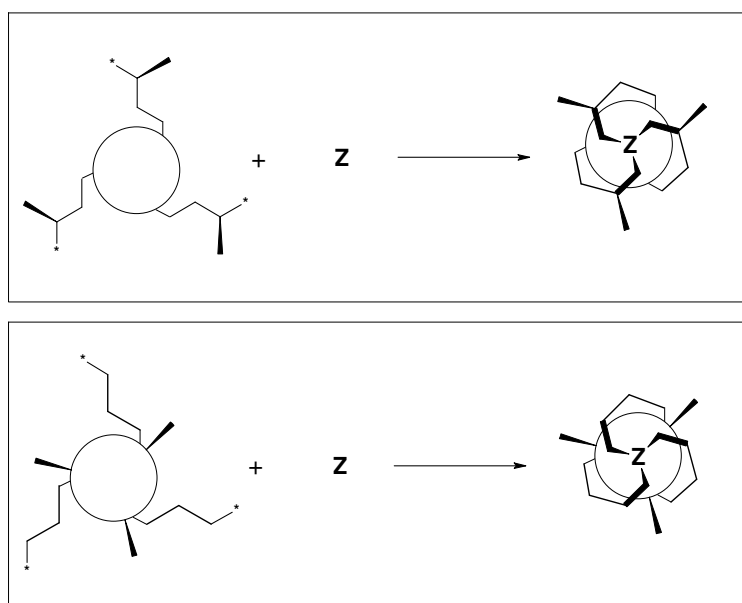
Oktaedrische Metallkomplexe lassen sich am einfachsten aus C_3 -symmetrischen Liganden mit drei gleichen bidentaten Bindungsarmen herstellen. Zur Chiralitätspräterminierung des Metallzentrums in Lösung bedarf es zusätzlicher Chiralitätselemente, die die Bindungsarme in einer helikalen Anordnung um das Metallion stabilisieren. Dass es sich um kein triviales Problem handelt, zeigt die Tatsache, dass es erst im Jahre 2004 gelang, einen C_3 -symmetrischen Tris(2,2'-bipyridyl)-Liganden herzustellen, der diese Bedingung erfüllt.⁴⁵ Von Zelewsky und seine Mitarbeiter haben mehrere C_3 -symmetrische Bipyridyl-Liganden hergestellt und auf Chiralitätsinduktion untersucht. Ihre Konzeption bedient sich dreiarmer Chelatliganden, die mit Pineneinheiten kondensierte Bipyridinarme aufweisen (Schema 23). Während Ligand **L034** mit Tl(I) und Tb(III) eine trigonale, prismatische Koordination einging, ergab **L035** keine gut definierten mononuklearen oktaedrischen Komplexe. Durch NMR- und CD-Spektroskopie wurde nachgewiesen, dass der Ligand **L036** mit Ru(II) bzw. Fe(II) hochdiastereoselektiv die entsprechenden oktaedrischen Komplexe bildet.



Schema 23: Chirale C_3 -symmetrische Liganden von von Zelewsky *et al.*

Literaturteil

Ein Nachteil solcher Systeme ist, dass die chiralen Strukturelemente mit den Donorguppen für eine effektive Stereoinduktion eng verbunden sein müssen. Das kann beim Aufbau der Liganden zu komplexen Synthesen führen. Eine allgemein anwendbare Alternative stellt die modulare Konstruktion dreiarmer Liganden ausgehend von einer chiralen Plattform und achiralen Bindungsarmen dar (Schema 24). Dabei erfüllt die zentrale Einheit nicht nur die Rolle eines Spacers, sondern durch die helikale Präorganisation der Donorarme wird die Konfiguration des Metallzentrums vorherbestimmt. Die drei Bindungseinheiten sind einfache Aromaten mit den entsprechenden Donoratomen in optimaler relativer Position zur Komplexierung. Indem die Verbindung der Plattform mit den drei Bindungsarmen über leicht durchführbare Reaktionen, wie N-Acylierung oder O-Alkylierung erfolgt, ist das Konzept universal: bei gleicher Plattform lassen sich die synthetisch einfach zugänglichen Bindungsarme frei variieren. Das gleiche Konzept ist auch bei dem natürlich vorkommenden Siderophor Enterobactin zu erkennen, wo das Serin-Trilacton-Rückgrat mit drei Chiralitätszentren die helikale Präorganisation der drei Catecholarme um das zentrale Eisen(III)-Ion bewirkt (siehe nächsten Kapitel).

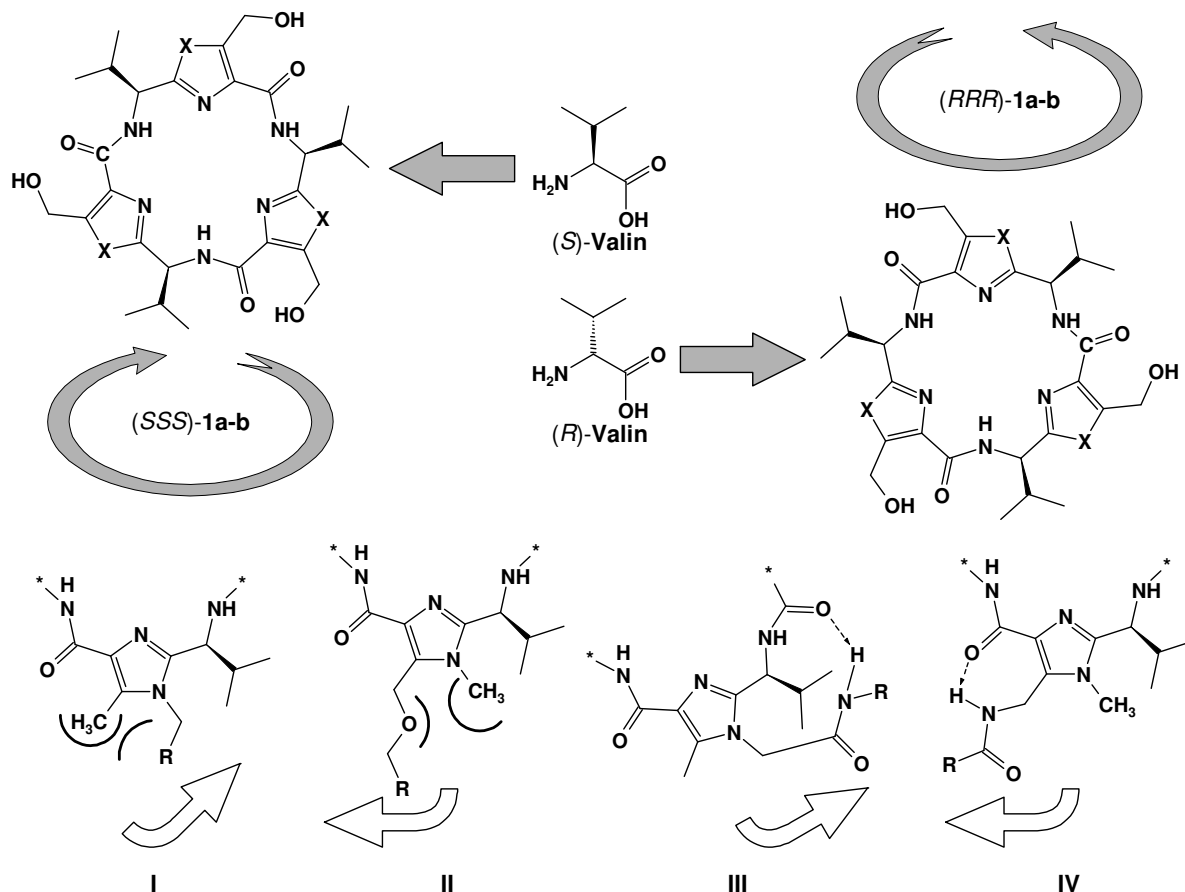


Schema 24: Chiralitätsprädeterminierung am Metallzentrum: oben: Ligand mit chiralen Bindungsarmen; unten: Ligand mit chiralem Gerüst.

Dass auch Imidazolanaloge von *Westiellamid* als Plattformen für hochdiastereoselektive Liganden zur Bildung oktaedrischer Komplexe verwendet werden können, ist seit kurzem bekannt.⁴⁶ In der vorliegenden Arbeit wurde die Erweiterbarkeit des Konzepts auf die Plattformen des Typus **C** in Schema 14 untersucht. Die Konzeption beruht auf der strengen Korrelation zwischen der bereits behandelten Vorzugskonformation der Plattformen und der Chiralität der eingebauten Aminosäureeinheiten und wird in Schema 25 dargestellt. Wie

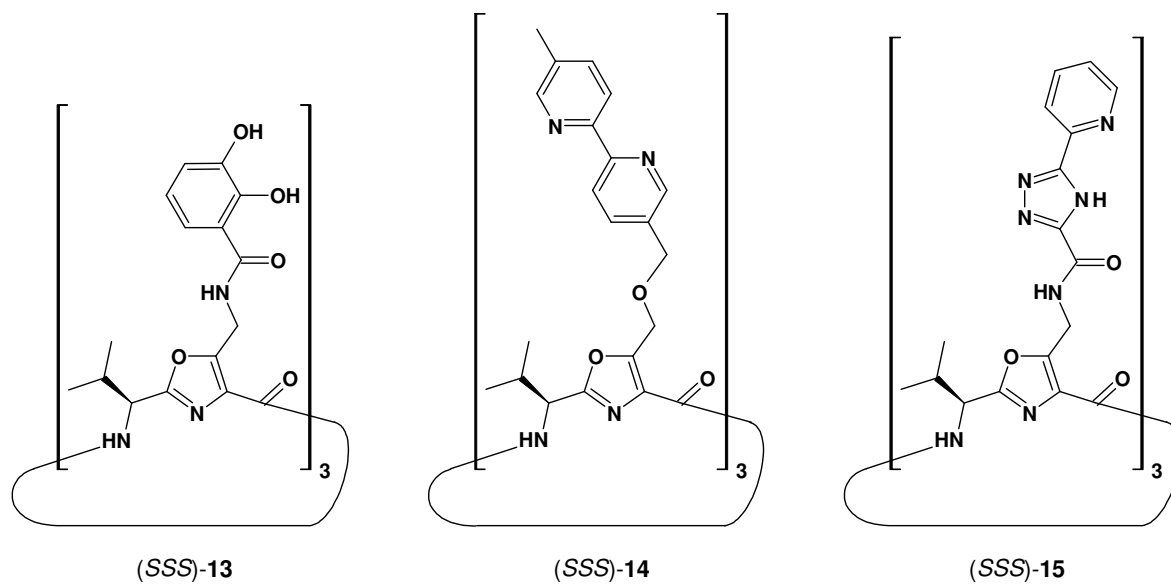
Literaturteil

bereits erwähnt, befinden sich die Isopropylgruppen immer auf der konvexen Seite der schalenförmigen Plattform in axialer Position. Im Gegensatz zu Calix[4]arenen ist hier ein Umklappen der drei Azolringe und somit ein Wechsel der konkaven und konvexen Seite aus sterischen Gründen unmöglich. Das hat zur Folge, dass durch die Chiralität der eingebauten Aminosäureeinheiten die Richtung der N-C Pseudopeptidsequenz eindeutig bestimmt wird, die cyclische Peptidsequenz ist somit unidirektional. Bei der Verwendung von (*S*)-Valin erhält man eine Plattform, bei der die N-C Drehrichtung dem Uhrzeigersinn entspricht, während bei der mit (*R*)-Valin angefertigten Plattform die N-C Sequenz von der konvexen Seite betrachtet eine Drehung gegen den Uhrzeigersinn beschreibt (Schema 25). Man kann sagen, die zentrale Chiralität der einzelnen Stereozentren wurde zur Gerüstchiralität umgewandelt, wobei die sterische Information durch die rigide Konformation im Raum ausgebreitet wird. Indem an eine Plattform des Typus **B** oder **C** drei Bindungsarme angeknüpft werden und durch Koordination ein oktaedrischer Komplex entsteht, wird eine helikale Konfiguration am Metallzentrum angenommen, bei der die sterischen Wechselwirkungen zwischen Rezeptorarm und Gerüst minimal werden. Bei tripodalen N-substituierten Imidazolliganden wie **L028** ist die Abstoßung zwischen dem Bindungsarm und der Methylgruppe in der Position-5 entscheidend (Schema 25, Strukturformel **I**). Daher erfährt man eine *S* *M* bzw. *R* *P* Korrelation bezüglich der zentralen und helikalen Chiralität im C_3 -symmetrischen Komplex. Aus gleicher Überlegung könnte man bei Ether- oder Aminliganden der Plattformen **1a-b** und **3a-b** eine entgegengesetzte *S* *P* bzw. *R* *M* Korrelation erwarten (Strukturformel **II**). Hierbei sollten die N-Methylimidazolplattformen **1b** und **3b** sowie deren N-Alkylanaloga überlegen sein. Bei Liganden der Plattformen **3a-b**, wo die Bindungsarme über Amidbindungen getragen werden, können intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Seitenketten und dem Plattformgerüst zu einer *S* *P* bzw. *R* *M* Korrelation beitragen (Strukturformel **IV**). Dagegen kann eine *S* *M* bzw. *R* *P* Korrelation bei Liganden basierend auf der Imidazolplattform **L025** unterstützt werden, wo die Donorarme über eine Acetamido-Spacereinheit mit dem Imidazol-Stickstoff verbunden sind (Strukturformel **III**). Hierbei ist wichtig zu erwähnen, dass diese intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen nur dann aufgebaut werden können, wenn die NH-Gruppen mit keinem Elektronendonator im eigenen Bindungsarm eine Wasserstoffbrücke eingehen.



Schema 25: Ursprung der Chiralitätsinduktion mittels C_3 -symmetrischer Cyclopeptide: oben: Entstehung von Gerüstchiralität mittels eines starren Grundgerüsts; unten: Effekte zur Präorganisation.

Als Modellsysteme zur Untersuchung von Chiralitätsinduktion auf oktaedrisch koordinierte Metallzentren wurden die C_3 -symmetrischen Liganden **13**, **14** und **15** konzipiert, wobei die Plattformen über Amid- bzw. Etherbrücken mit drei Catechol-, Bipyridyl- oder Pyridyltriazolyl-Seitenarmen verknüpft sind (Schema 26).



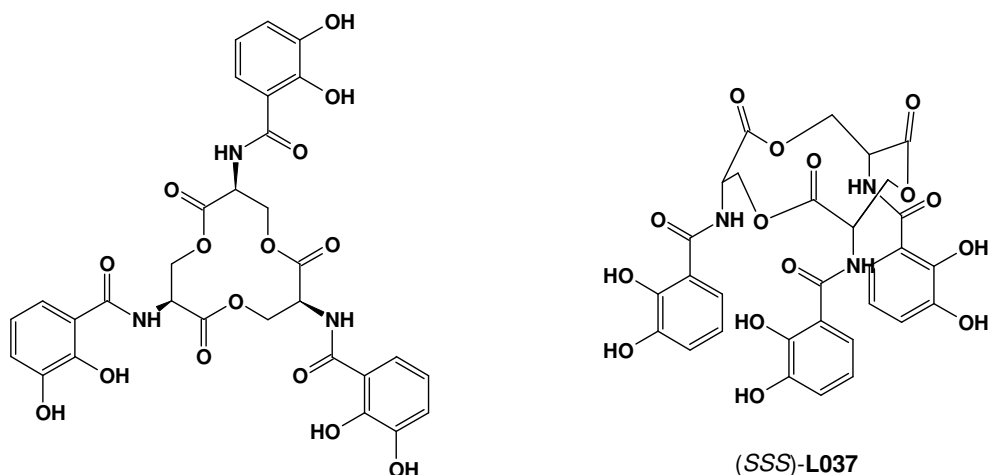
Schema 26: Modellliganden zur Untersuchung der Plattform-Metall-Chiralitätsinduktion.

Der Ligand **13** stellt ein neues künstliches Analogon von Enterobactin dar. Ligand **15** bzw. seine Komplexe mit Ir^{3+} - oder Ru^{2+} -Ionen könnten in der Entwicklung von OLEDs (organische lichtemittierende Dioden) Verwendung finden.⁴⁷

4.4.1. Natürliche Siderophore – Enterobactin

Siderophore sind in der Natur vorkommende, chelatkomplexbildende Substanzen mit kleiner Molmasse, die von Bakterien produziert werden, um ihnen die Eisenaufnahme durch Solubilisierung von Eisen(III)-Ionen zu ermöglichen.⁴⁸ Auf Grund der extrem niedrigen Gleichgewichtskonzentration ($\sim 10^{-18}$ M bei pH = 7.4, T = 273 K in H₂O und $\sim 10^{-24}$ M in menschlichem Blutplasma) von Fe(OH)₃ in wässrigem Medium bei physiologischen Bedingungen hat die Evolution diese Substanzen entwickelt, die sich in zwei Klassen von Hydroxamat- und Catecholatsiderophoren einordnen lassen.⁴⁹

Das bekannteste Catecholatsiderophor ist das 1970 von O'Brien und Gibson aus *Escherichia coli*⁵⁰ bzw. von Pollack und Neilands aus *Salmonella typhimurium*⁵¹ isolierte Enterobactin, das auch als Enterochelin bekannt ist (Schema 27). Enterobactin wird aber bei Eisenmangel auch in vielen anderen Bakterienarten produziert.⁵² Die Totalsynthese wurde von Corey⁵³, Rastetter⁵⁴ und von Shanzer beschrieben.⁵⁵



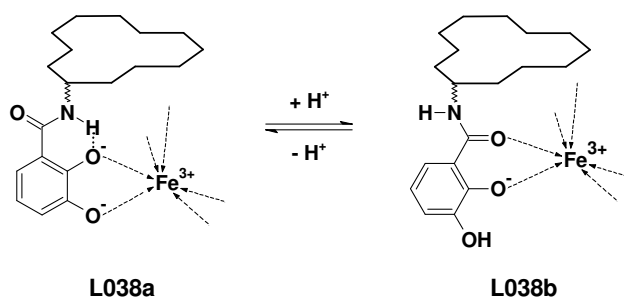
Schema 27: Die Struktur von Enterobactin.

Enterobactin besteht aus einem C₃-symmetrischen, zwölfgliedrigen Makrocyclus und drei N-(2,3-Dimethoxybenzoyl)-Seitenarmen. Das Grundgerüst stellt ein konformativ sehr flexibles Trilacton dar, das als Cyclotrimerisierungsprodukt von L-Serin betrachtet werden kann. Die Seitenarme, die für die Koordinierung des Metallzentrums vorgesehen sind, sind durch trans-Amidbindungen mit den Aminosäureeinheiten verknüpft, so dass sie alle in die gleiche Raumrichtung zeigen.

Enterobactin bildet mit Eisen(III)-Ionen einen 1:1 Komplex, der durch aktive Transportmechanismen gegen einen erheblichen, positiven Konzentrationsgradienten durch die Zellmembran in die Bakterienzelle gefördert wird. Im intrazellularen Raum wird das extrem stark gebundene Eisen durch irreversible Hydrolyse der Esterbindungen des zwölfgliedrigen makrocyclischen Grundgerüsts, wodurch der Chelateffekt geschickt

Literaturteil

aufgehoben wird, freigesetzt.⁵⁶ Es wurde aber auch ein anderer Mechanismus der Dekomplexierung nachgewiesen, wobei Eisen im Zellplasma über die Reduktion zu Fe(II) freigesetzt wird.⁵⁷ Das Eisen(III)-Enterobactin Addukt ist ein High-Spin-Komplex höchster Stabilität.⁵⁸ Durch potentiometrische und spektrophotometrische Titrationsexperimente wurde ein extrem hoher Wert von 10^{49} M^{-1} für die protonenunabhängige Assoziationskonstante (β_{110}) des Enterobactin-Eisen(III)-Komplexes ermittelt.⁵⁹ Die Bindung von Fe(III) kann abhängig vom pH-Wert auf zwei unterschiedliche Arten erfolgen (Schema 28). Bei neutralem und basischem pH-Wert wird das Zentralatom durch die sechs Phenolat-Sauerstoffe gebunden, während durch Ansäuern die Protonierung der *meta*-OH-Gruppen in drei diskreten Schritten erfolgt,⁶⁰ begleitet von der Verschiebung des Eisenions entlang der Hauptachse des Komplexes zwischen den *ortho*-OH und den Amid CO-Gruppen.⁶¹



Schema 28: Catecholat- (links) und Salicylatkoordination (rechts) von Eisen(III) durch Enterobactin.

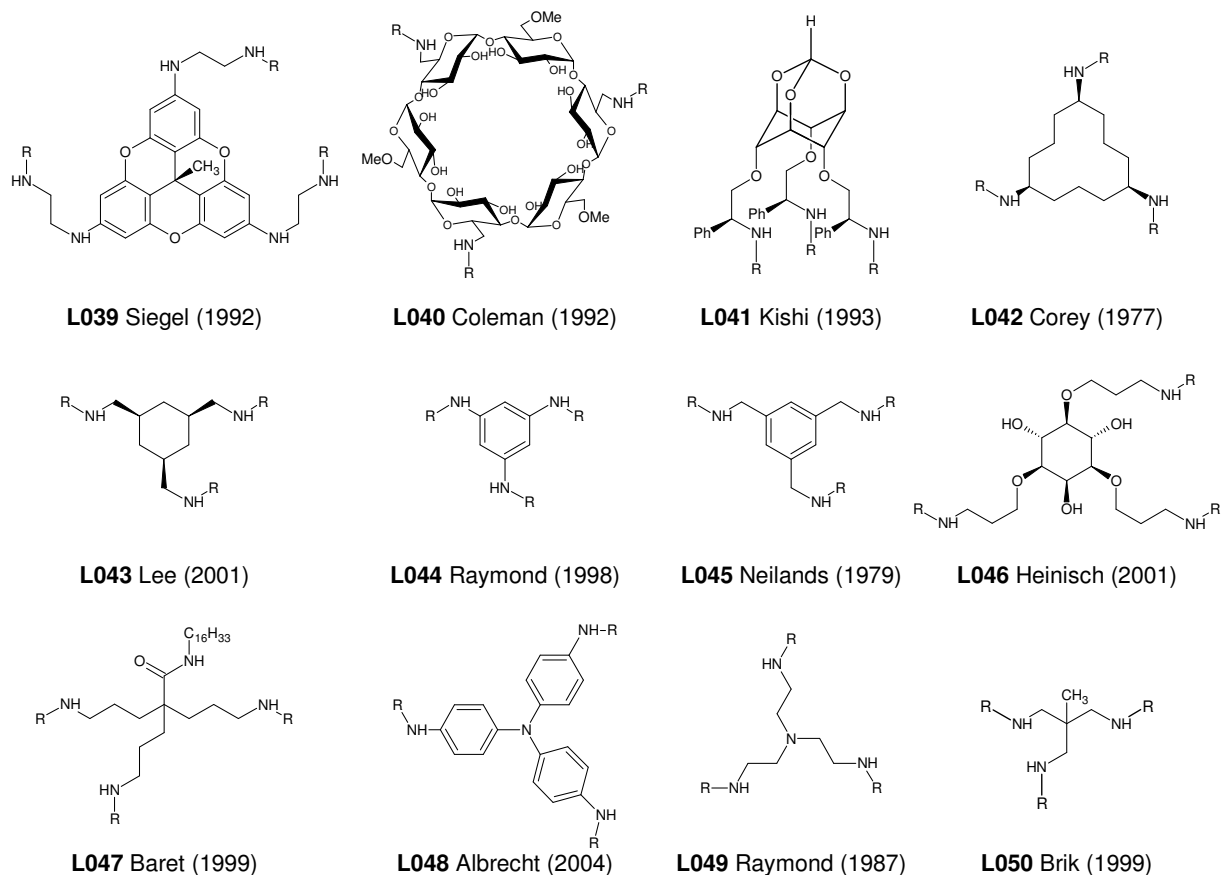
Außer dreiwertigem Eisen können aber auch weitere Metalle durch Enterobactin gebunden werden. Es sind 1:1-Komplexe mit Chrom(III)⁶², Scandium(III)⁶³, Gallium(III)⁶⁴, Rhodium(III)⁶⁵, Aluminium(III) und Indium(III)⁶⁶ sowie mit Vanadium(IV)⁶⁷ bekannt.

Das oktaedrisch koordinierte Metallzentrum des tris-bidentaten Komplexes stellt neben den drei asymmetrischen C-Atomen im Rückgrat ein zusätzliches Chiralitätselement dar. Es wurde nachgewiesen, dass Enterobactinkomplexe am Metallzentrum ausschließlich die Δ -*fac* Konfiguration einnehmen.⁶² Es erfolgt also eine Chiralitätspräterminierung des Metalls entsprechend den Asymmetriezentren im Rückgrat, obwohl die Konfiguration des Fe^{3+} -Ions in der Erkennung des Komplexes durch das externe Membranprotein FepA keine Rolle spielt.⁶⁸

4.4.2. Künstliche Triscatechol-Siderophore

Da einerseits die medizinische Behandlung der Eisenüberladung-Krankheit guter chelatbildende Pharmazeutika bedarf und andererseits Infektionen durch pathogene Bakterien mit der Verfügbarkeit von Eisen(III) stark verbunden sind, wurde in der organischen Synthesechemie eine große Vielfalt an unterschiedlichen Enterobactin-Analoga entwickelt.⁶⁹

Fast alle dieser künstlichen Triscatechol-Siderophore lassen sich aus einem C_3 -symmetrischen Grundgerüst und aus 2,3-Dihydroxybenzoesäure als Ligandarm ableiten (Schema 29). Als zentrale Plattformen wurden einerseits rigide Makro- oder Oligocyclen wie Trioxatricornan⁷⁰ (**L039**), α -Cyclodextrin⁷¹ (**L040**), Scyllo-Inosit⁷² (**L041**), Perhydrophenalen⁷³ und 1,5,9-Triaminocyclododekan⁷⁴ (**L042**) verwendet. Andererseits kamen auch kleinere, sechsgliedrige, trifunkionalisierte Cyclen, wie 1,3,5-Tris(aminomethyl)cyclohexan⁷⁵ (**L043**), 1,3,5-Triaminobenzol⁷⁶ (**L044**), 1,3,5-Tris(aminomethyl)benzol⁷⁷ (**L045**) und Myo-Inosit⁷⁸ (**L046**) als zentrale Bausteine für Triscatechol-Eisenbinder zum Einsatz. Außerdem wurden verzweigte, acyclische Spacer zur Verknüpfung der drei Brenzcatechinringe, wie Tris(3-aminopropyl)methan⁷⁹ (**L047**), Tris(4-aminophenyl)amin⁸⁰ (**L048**), Tris(2-aminoethyl)amin⁸¹ (**L049**), 1,1,1-Tris(aminomethyl)ethan⁸² (**L050**) und Tris(3-aminopropyl)amin⁸³ verwendet.



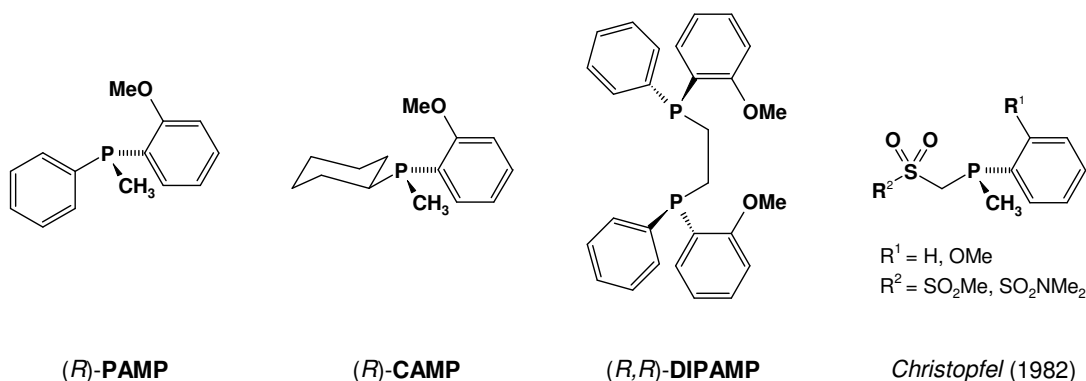
Schema 29: Eine Auswahl von künstlichen Enterobactin-Analoga (R = 2,3-Dihydroxybenzoyl).

4.5. Kontrolle der Propellerchiralität von C_3 -symmetrischen Phosphinliganden

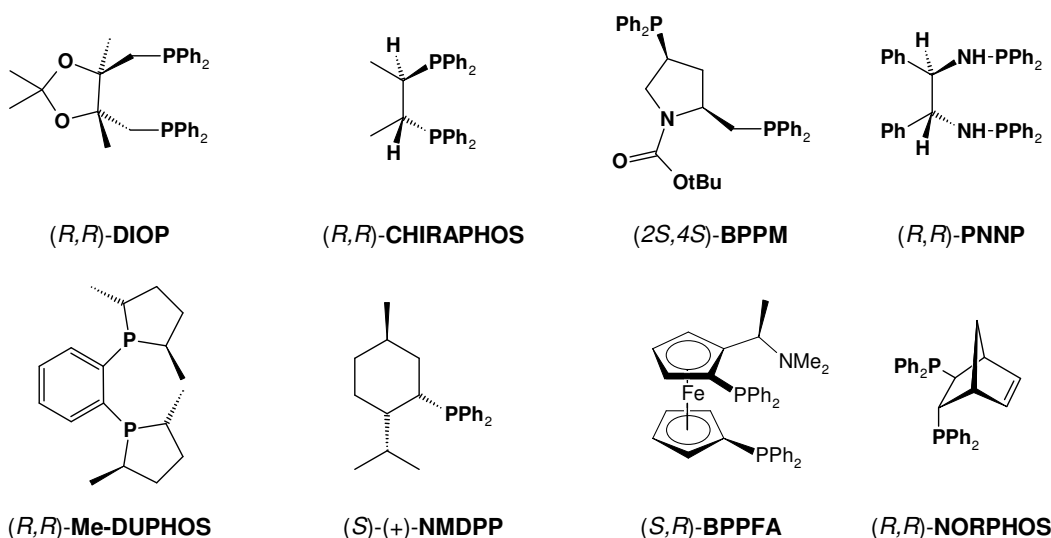
4.5.1. Chirale Phosphinliganden und ihre Anwendung in der Katalyse

Seit der Entdeckung der katalytischen Olefinreduktion mittels Chlortris(triphenylphosphin)rhodium(I) durch *Wilkinson*⁸⁴ nehmen Phosphinliganden und ihre Komplexe eine führende Rolle in der homogenen Katalyse ein. Die erste Synthese chiraler Phosphine und Phosphinoxide mit Stereokorrelation gelang *Mislow* und *Korpiun* 1967.⁸⁵ Ein Jahr später wurden chirale Komplexe des Typs $RhCl_3L_3$ zur asymmetrischen Hydrierung prochiraler Olefine eingesetzt.⁸⁶ In den letzten drei Jahrzehnten ist eine Vielzahl an chiralen Liganden für die asymmetrische, katalytische Hydrierung erarbeitet worden. Die ersten effektiveren Systemen wie CAMP⁸⁷ und DiCAMP⁸⁸ beruhten auf der zentralen Chiralität des Phosphoratoms der verwendeten Liganden (Schema 30). DiPAMP wurde auch großtechnisch zur Herstellung von *L*-Dopa im sogenannten Monsanto-Verfahren eingesetzt. Obwohl auch weitere P-chirale Liganden erforscht und untersucht worden sind, konnte man damit allgemein die Enantioselektivität nicht mehr steigern.⁸⁹ Bei der nächsten Generation der Liganden, wie DIOP⁹⁰, CHIRAPHOS⁹¹, BPPM⁹² oder PNNP⁹³ bediente man sich 5- oder 7-Ringchelatkomplexe von Bisphosphinliganden, die Kohlenstoff-Chiralitätszentren in direkter Nähe zu den Phosphordonoratomen aufwiesen. Unter den Monophosphinliganden basierend auf der „chiral pool Synthese“ besitzen MDPP und NMDPP größte Bedeutung.⁹⁴

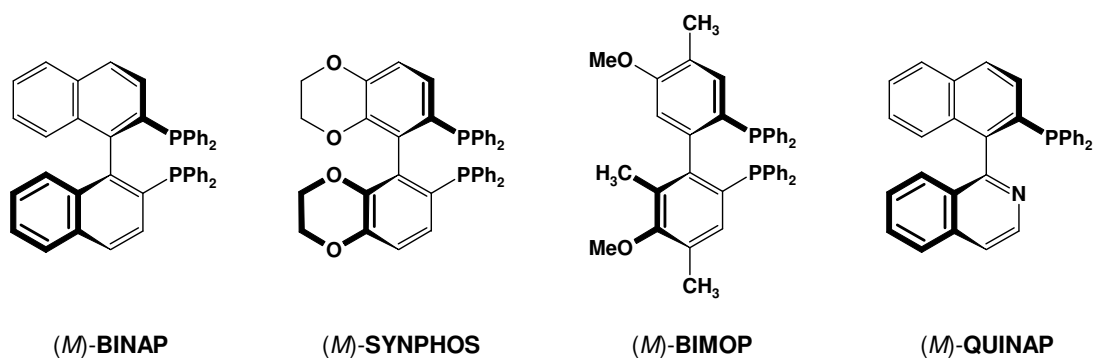
Die Bisphosphinoferrocen-Liganden, die neben den zentrochiralen Resten auch eine planare Chiralität aufweisen, wurden von *Kumada et al.* eingeführt und auch in der asymmetrischen Hydrosilylierung von prochiralen Ketonen eingesetzt.⁹⁵ Als nächster Meilenstein wurde der axialchirale BINAP-Ligand durch *Noyori* entwickelt und zunächst als Rhodium(I)-Komplex in der asymmetrischen katalytischen Hydrierung eingesetzt.⁹⁶ Die Verwendung von Ru(II) statt Rh(I) ermöglichte nicht nur den Zugang zum Produkt entgegengesetzter Chiralität, sondern erweiterte auch den Bereich der anwendbaren Edukte und die Leistungsfähigkeit des Verfahrens. Die in den 1990er Jahren entwickelte DUPHOS-Rh-Katalysator-Subklasse hat gezeigt, dass auch unter Bedingungen der „hard chemistry“ die Leistungsfähigkeit der Enzymchemie betreffend Reaktionsgeschwindigkeit und Stereoselektivität praktisch erreichbar ist.⁹⁷ Eine Übersicht der bekanntesten und am häufigsten verwendeten, chiralen Phosphinliganden wird in den Schemata 30-32 gezeigt.



Schema 30: Chirale Phosphinliganden mit zentraler Chiralität am Phosphoratom.



Schema 31: Chirale Phosphinliganden mit zentraler Chiralität im Ligandgerüst.

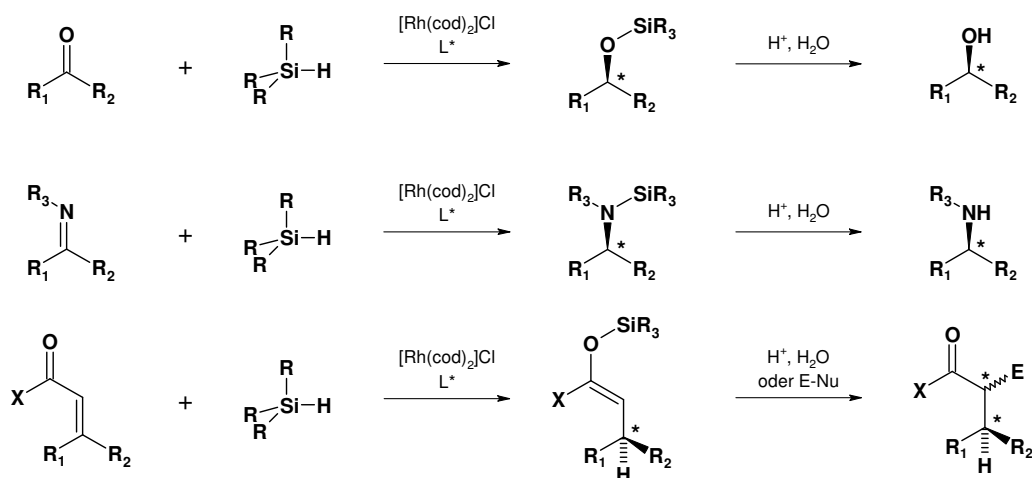


Schema 32: Chirale Phosphinliganden mit axialer Chiralität.

Die Komplexe chiraler Phosphinliganden werden heutzutage in den unterschiedlichsten Reaktionen als enantioselektive Katalysatoren verwendet. Für die bereits erwähnte asymmetrische *Wilkinson*-Hydrierung⁹⁸ stellt die Hydrosilylierung⁹⁹ unter Verwendung des relativ preisgünstigen Polymethylhydrosiloxan als Reduktionsmittel eine konkurrenzfähige Alternative dar. Bei diesem Prozess lassen sich auch prochirale Ketone, Ketimine oder Olefine durch Si-H Addition zu optisch aktiven Alkoholen, Aminen oder Alkanen unter

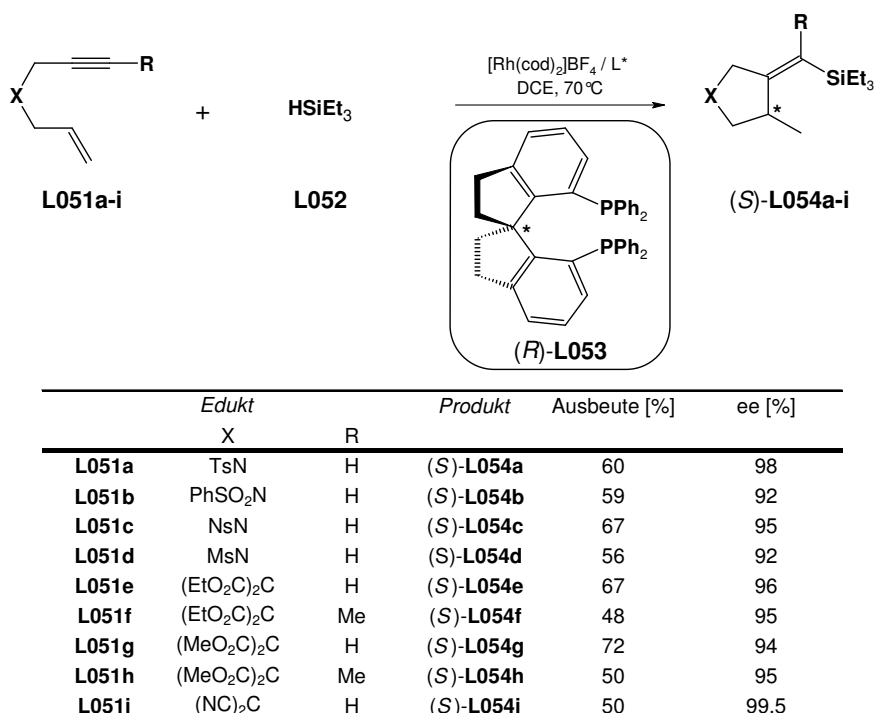
Literaturteil

schonenden und verfahrenstechnisch einfachen Bedingungen umwandeln. Dabei werden mit chiralen Phosphin-, PN- und PS-Liganden vor allem Rhodium(I)-Komplexe¹⁰⁰, aber auch Komplexe mit preisgünstigeren Metallen wie Kupfer(I)¹⁰¹ oder Eisen(II)¹⁰² verwendet.



Schema 33: Asymmetrische Hydrosilylierung von prochiralen Ketonen, Ketiminen und elektronenarmen Olefinen.

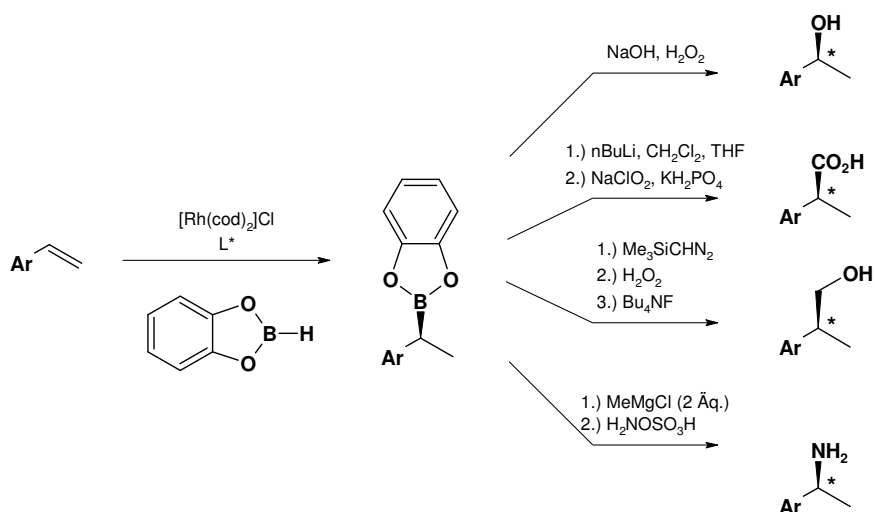
Darüber hinaus ergibt die Hydrosilylierung von unsymmetrisch substituierten Styrolen in der Anwesenheit von optisch aktiven Pd(II)-Komplexen nichttrazemische Silane, die dann zu den entsprechenden enantiomerenangereicherten Alkoholen oxidiert werden können.¹⁰³ Eine weitere Anwendung der Hydrosilylierung ist die Darstellung fünfgliedriger Iso- oder Heterocyclen aus 6-Eninen. Bei der Spirodiphosphin-katalysierten Tandemreaktion erhält man beeindruckende Enantioselektivitäten (Schema 34).¹⁰⁴



Schema 34: Asymmetrischer Tandem-Hydrosilylierung/5-exo-trig-Ringschluss von 6-Eninen.

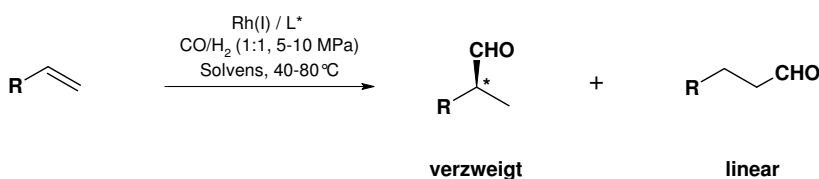
Literaturteil

Die Rh(I)-katalysierte, enantioselektive Hydroborierung mit chiralen, bidentaten P,P und P,N-Liganden ermöglicht die Funktionalisierung von prochiralen Olefinen zu den entsprechenden Alkoholen¹⁰⁵, Carbonsäuren¹⁰⁶, homologen Alkoholen¹⁰⁷ oder Aminen¹⁰⁸ (Schema 35).



Schema 35: Derivatisierungsmöglichkeiten von Olefinen durch enantioselektive Hydroborierung.

Die Oxosynthese (Hydroformylierung) ist eines der bedeutendsten homogenkatalytischen Verfahren in der organisch-chemischen Technologie (Schema 36). Die Entwicklung der enantioselektiven Variante dieses Prozesses kann bereits auf knapp 20 Jahren zurückblicken.¹⁰⁹ Hierbei werden vor allem Rh(I)- bzw. Pt(II)-Komplexe mit Bisphosphin-¹¹⁰, Phosphin-phosphit-¹¹¹ oder Bisphosphitliganden¹¹² verwendet. Da bei dieser Reaktion der Katalysator für eine möglichst vollständige Regio- und Enantioselektivität sorgen muss, existiert trotz der immensen Anzahl vorhandener Systeme ein großer Bedarf an neueren chiralen Liganden.

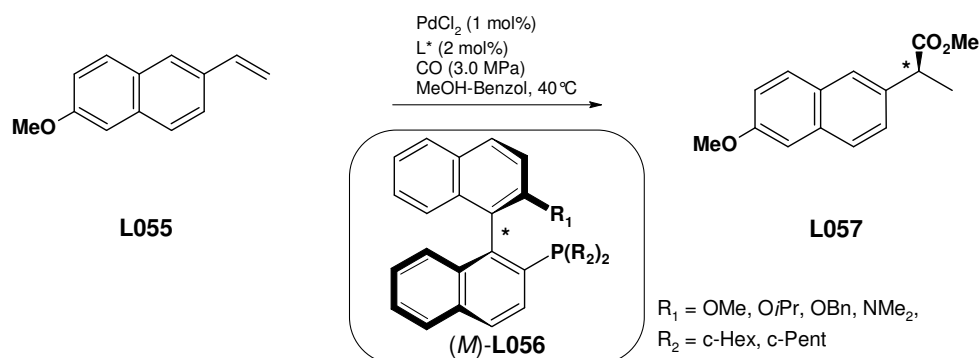


Schema 36: Regioselektive und asymmetrische Hydroformylierung von terminalen Olefinen.

Analog zur Oxosynthese lassen sich bspw. Vinylarene unter Einwirkung von Kohlenmonoxid und kleinen Alkoholen oder Aminen mit Hilfe von Phosphin-Palladium(II)-Katalysatoren zu den entsprechenden gesättigten Carbonsäurederivaten umwandeln (Reppe-Carbonylierung).¹¹³ Chirale Phosphinliganden ermöglichen auch hierbei die enantioselektive Darstellung wertvoller Intermediate.¹¹⁴ Zum Beispiel ergibt die Methoxycarbonylierung von 2-Methoxy-6-vinylnaphthalin unter Verwendung von (*S*)-2-Dicyclopentylphosphino-2'-

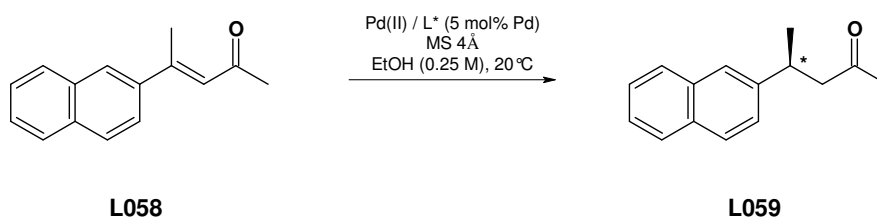
Literaturteil

methoxy-1,1'-binaphthyl und Palladium(II)chlorid den (*S*)-Naproxenmethylester mit 100% Regioselektivität und mit 53% ee (Schema 37).¹¹⁵



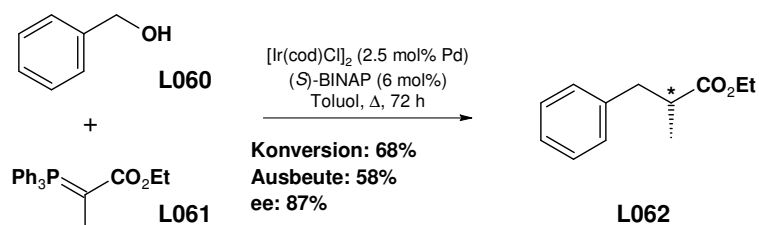
Schema 37: Enantioselective Hydroveresterung von Vinylarenen.

Pd(II)-Komplexe ermöglichen die Olefinreduktion in einigen Fällen auch durch ganz triviale Reduktionsmittel, z. B. das als Lösungsmittel eingesetzte Ethanol (Schema 38). Unter Verwendung des Liganden (*R*)-BINAP und (*S,S*)-*i*Pr-DUPHOS waren ee-Werte bis zu 96% zu erzielen.¹¹⁶



Schema 38: Pd-katalysierte, asymmetrische Olefinreduktion mit Ethanol.

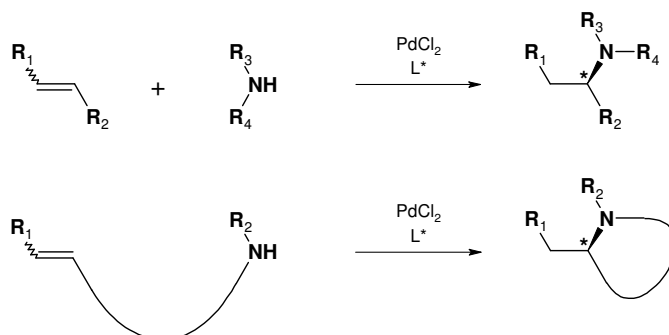
Diese übergangsmetallkatalysierte Olefinreduktion-Alkoholorxidation lässt sich in bestimmten Fällen auch in Anwesenheit von Phosphor-Yliden geschickt durchführen (Schema 39). Der als Edukt eingesetzte Benzylalkohol liefert den Wasserstoff zur Reduktion des Wittig-Kopplungsproduktes, welches aus dem gebildeten Benzaldehyd und dem esterstabilisierten Phosphor-Ylid entstanden ist. Unter Verwendung des Ir(I)/BINAP-Katalysators konnte der Propionsäureester **L062** mit einem Enantiomerenüberschuss von 87% gewonnen werden.¹¹⁷



Schema 39: Ir-katalysierte indirekte Wittig-Kopplung.

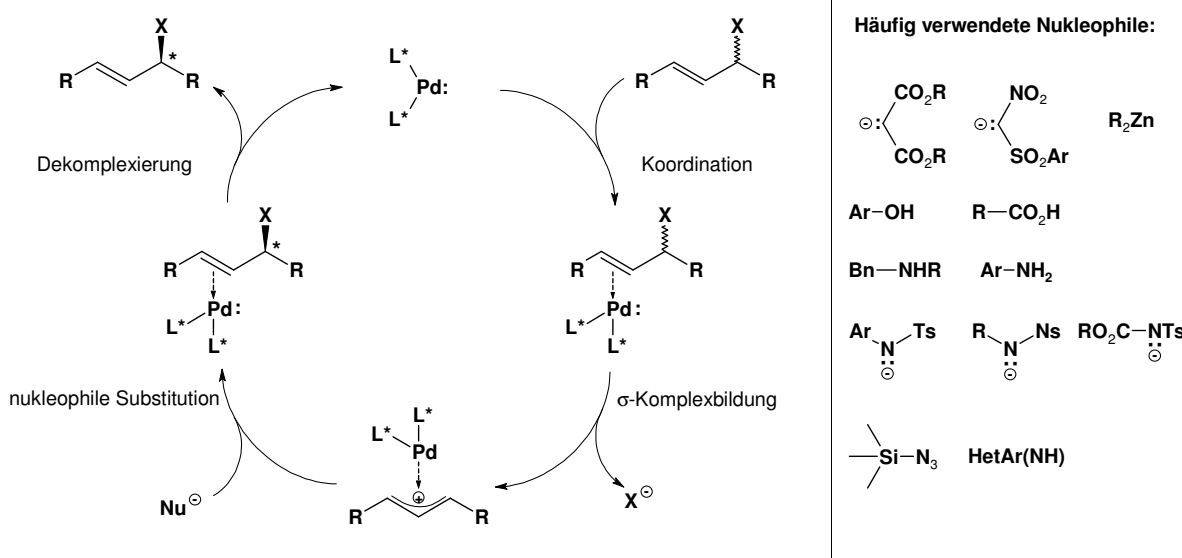
Literaturteil

Bei der Pd(II)- oder Ir(I)-katalysierten Hydroaminierung sind mit chiralen Phosphinliganden die entsprechenden, optisch aktiven Aminen oder Azaheterocyclen auf einfache Weise zugänglich (Schema 40).¹¹⁸



Schema 40: Pd-katalysierte, asymmetrische Hydroaminierung von Olefinen.

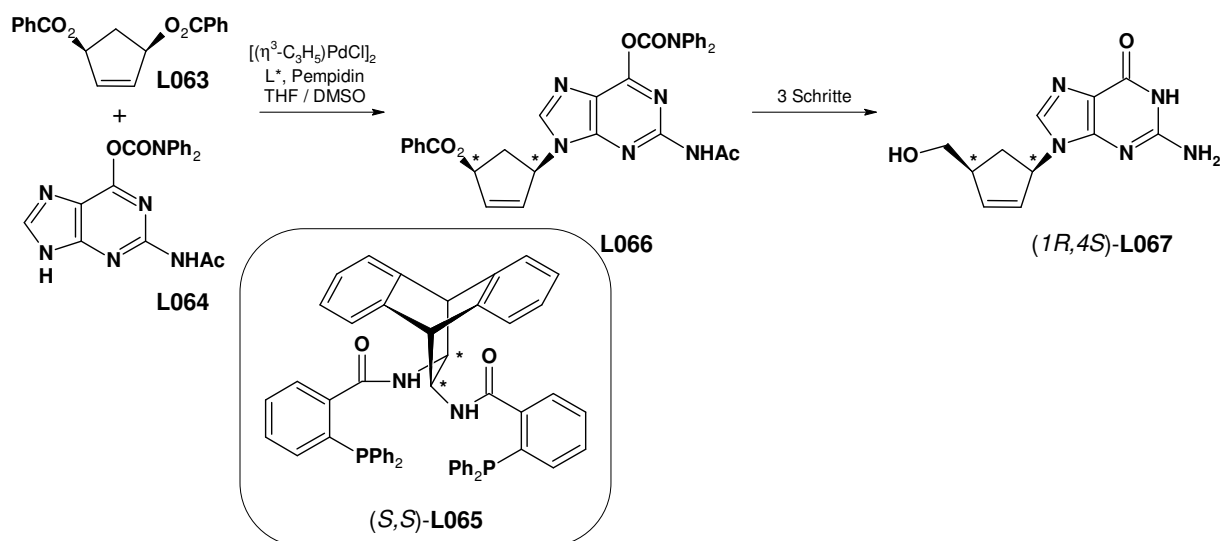
Die Pd-katalysierte asymmetrische Allylierung von C-, N-, O- oder S-Nukleophilen durch Allylhalogenide bzw. Allylalkoholester („AAA-reaction“) stellt eine universelle Synthesemethode dar und wird häufig bei der Darstellung komplexer Organika verwendet.¹¹⁹ Aus dem vereinfachten Mechanismus dieser Reaktion (Schema 41) wird ersichtlich, dass bei jedem Schritt (π -Komplexbildung, oxidative Addition, nukleophile Substitution) unter Beteiligung chiraler Liganden die Möglichkeit zur Enantiodiskriminierung vorliegt. Neben den zahlreichen, chiralen, bidentaten Phosphinen sind auch bei dieser Reaktion chirale Chelatbildner mit P- (σ -Donor und π -Akzeptor) und N-Koordinationszentren (σ -Donor) wie 2-Oxazolinyltriarylphosphine¹²⁰ und *o*-Diphenylphosphinoarylcarbonsäuren¹²¹ am effektivsten bezüglich der Enantioselektivität.



Schema 41: Mechanismus der Pd-katalysierten asymmetrischen Allyl-Alkylierungsreaktion.

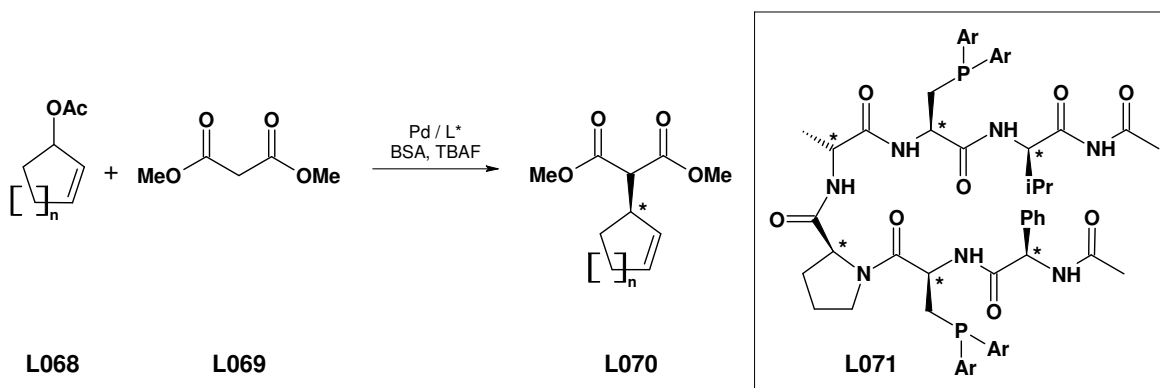
Literaturteil

Trost hat die „AAA-Reaktion“ in der Totalsynthese von HIV-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren wie *Carbovir* und anderen Carbonukleosiden verwendet (Schema 42).¹²²



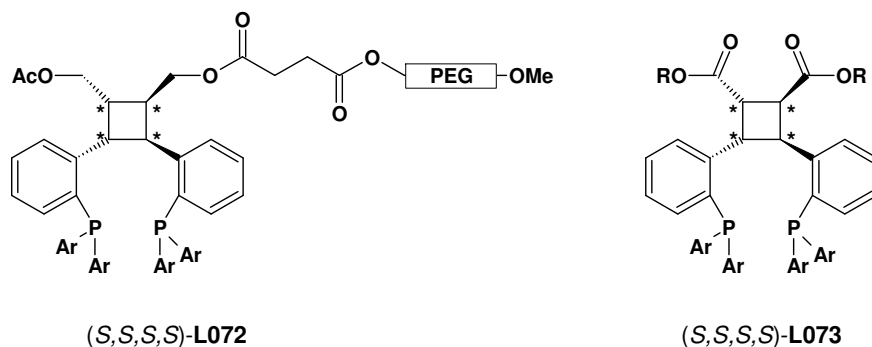
Schema 42: Synthese von *Carbovir* durch enantioselektive Allyl-Alkylierung.

Chemiker aus Missouri arbeiteten an der Entwicklung bisphosphinsubstituierter Peptidliganden auf der Basis von β -Schleifenmimetika (Schema 43). Bei der Testreaktion mit 3-Acetoxycyclopenten und Dimethylmalonat konnte eine Enantioselektivität von bis zu 95% erreicht werden.¹²³



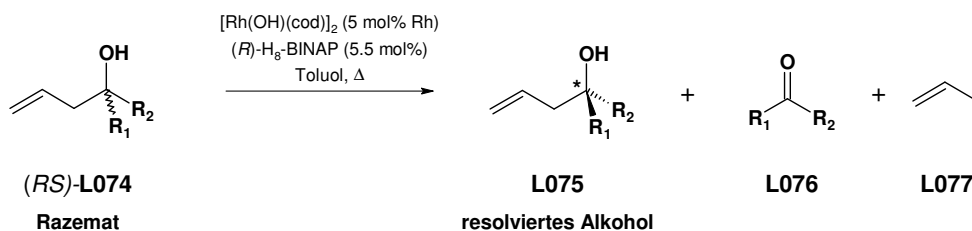
Schema 43: Pd-katalysierte AAA-Reaktion mit einem Oligopeptid-Bisphosphin-Ligand.

Mit Hilfe von polymergebundenen, chiralen Phosphinliganden versucht man auch bei der AAA-Reaktion den Arbeits-, Kosten- und Zeitaufwand zu unterdrücken. In China wurden ausgehend von Cumarin Cyclobutanbisphosphinliganden entwickelt und nach der Reduktion der Estergruppen mit Polyethylenglykolmonomethylether ($M_n = 2000$) durch Bernsteinsäure-Spacer verknüpft (Schema 44). Der polymergebundene Ligand **L072** zeigte im Vergleich zu dem Cyclobutandiesterliganden **L073** in Testreaktionen eine ebenbürtige ($> 85\%$) Stereoselektivität und er konnte einfach durch Ausfällen und Abfiltrieren mit geringem Verlust an Menge und Leistungsfähigkeit mehrmals wiederverwendet werden.¹²⁴



Schema 44: Chirale Diphosphinyl-Liganden zur „AAA-Reaktion“ von Zhao *et al.*

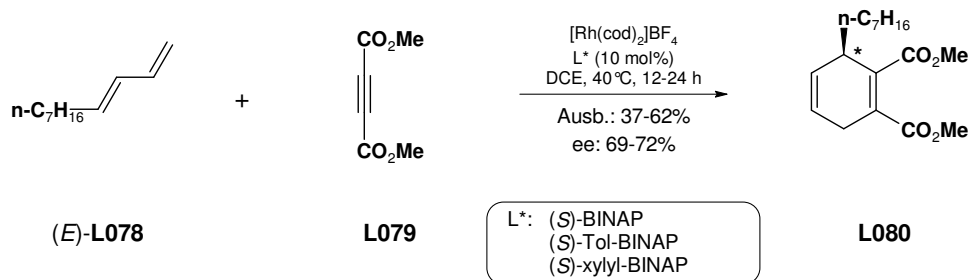
Neben den bisher erwähnten Allylierungsreaktionen lässt sich in bestimmten Fällen auch eine Allyl-Alkyl-Bindungsspaltung enantioselektiv durchführen. Shintani und seine Mitarbeiter haben die Rhodium(I)-katalysierte Retro-Allylierungsreaktion von Homoallylalkoholen mit diversen chiralen Phosphinyl-Liganden, wie (*R*)-MeO-MOP, (*S*)-(*R*)-PPFA, (+)-NMDPP, (*R*)-SEGPPOS, (*R*)-BINAP und (*R*)-H₈-BINAP, untersucht (Schema 45). Der letzte Ligand ermöglichte die kinetische Razematspaltung unterschiedlicher Substrate mit hoher Selektivität.¹²⁵



Schema 45: Kinetische Razematspaltung von tertiären Homoallylalkoholen durch kat. Deallylierung.

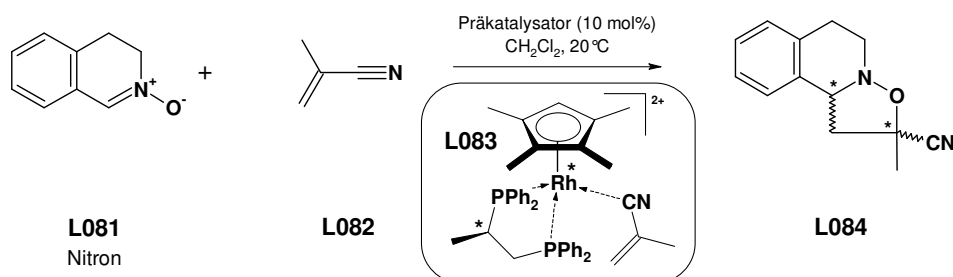
Die enantioselektive Diels-Alder-Cycloaddition und die 1,3-dipolare Cycloaddition werden heutzutage als zielorientierte Werkzeuge des synthetischen Chemikers zur Darstellung sechs- bzw. fünfgliedriger, optisch aktiver Cyclen angesehen, da diese in einem Schritt bis zu 4 bzw. 3 neue Asymmetriezentren gezielt in einem Molekül einzuführen ermöglichen. Neben den bei diesen Reaktionen am häufigsten eingesetzten, chiralen Lewis-Säure-Katalysatoren stellen chirale Phosphinyl-Liganden den zweiten Fokus der Entwicklung dieser Synthesemethoden dar. Übergangsmetallkomplexe dieser Liganden haben den großen Vorteil, dass sie auch in wässrigem Reaktionsmedium anzuwenden sind.

Auch bei den enantioselektiven Diels-Alder-Cycloadditionen hat man von den chiralen Phosphinyl-Liganden vor allem C₂-symmetrische untersucht. Dabei finden neben chiralen Bisphosphinen¹²⁶ und Iminophosphinen¹²⁷ meistens Palladium- und Rhodiumkomplexe mit Phosphinooxazolidinen¹²⁸ Verwendung. Ein Beispiel für die enantioselektive Diels-Alder Cycloaddition mit axial-chiralen Phosphinyl-Liganden ist in der Schema 46 dargestellt.¹²⁹



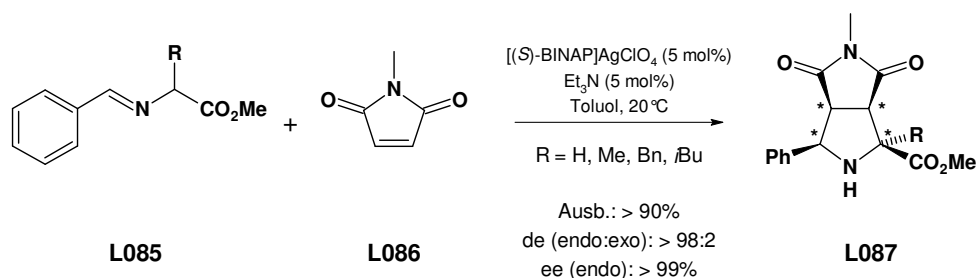
Schema 46: Rh(I)-Phosphin-katalysierte, asymmetrische Diels-Alder-Cycloaddition.

Bei den Phosphin-Übergangsmetall-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloadditionen findet man Beispiele für Stereokontrolle bei Azomethinylden¹³⁰, Nitronen¹³¹ und Münchnonen¹³². In einer Arbeit aus Spanien wurden Rh(I)- und Ir(I)-Halbsandwichkomplexe mit chiralen Bisphosphinliganden als Katalysator bei der Cycloaddition von 3,4-Dihydroisochinolin-N-oxid an Methacrylnitril untersucht (Schema 47).¹³³ Die Komplexe lieferten zwar nur bei stöchiometrischer Zugabe eine gute Enantiomerenanreicherung des Produktes, es konnte aber gezeigt werden, dass die Chiralität bezüglich der Enantioselektivität sowohl im Ligand als auch am aktiven Metallzentrum eine wichtige Rolle spielt.



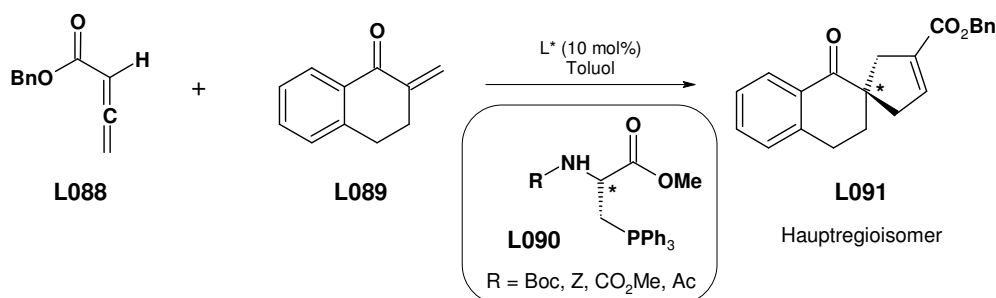
Schema 47: Rh(II)-Phosphin vermittelte asymmetrische 1,3-dipolare Cycloaddition.

Bei der phosphinkatalysierten 1,3-diploaren Cycloaddition von Azomethinylden werden meistens Silber(I)-Komplexe verwendet (Schema 48). Das Metall vermittelt dabei sowohl die Bildung des 1,3-Dipols bei der N-Metallierung des N-Arylmethylenglycinester-Eduktes als auch den Cycloadditionsschritt als Lewis-Säure. Unter Verwendung von (S)-BINAP als Ligand sind die Cycloaddukte mit N-Methylmaleinimid mit ausgezeichneter *endo*-Diastereoselektivität und Enantioselektivität zu isolieren. Der Katalysator lässt sich einfach durch Abfiltrieren aus dem Reaktionsgemisch quantitativ zurückgewinnen und kann mehrmals ohne Verlust an Selektivität und Aktivität wiederverwendet werden.¹³⁴



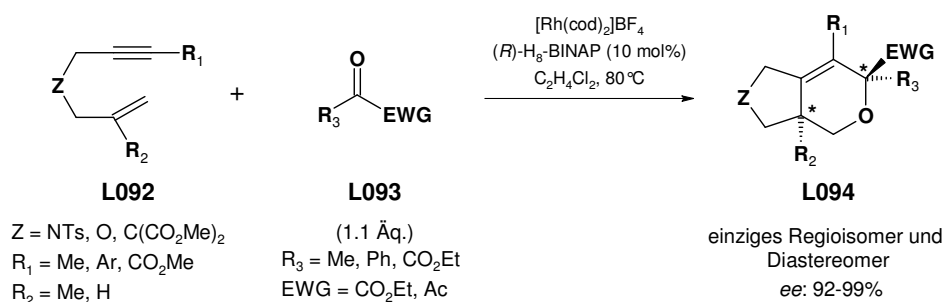
Schema 48: Ag(I)-Phosphin-katalysierte, asymmetrische 1,3-dipolare Cycloaddition.

Darüber hinaus ist die enantioselektive Katalyse mit Phosphinen auch bei der [3+2]-¹³⁵ sowie bei der [5+2]-Cycloaddition¹³⁶ bekannt (Schema 49).



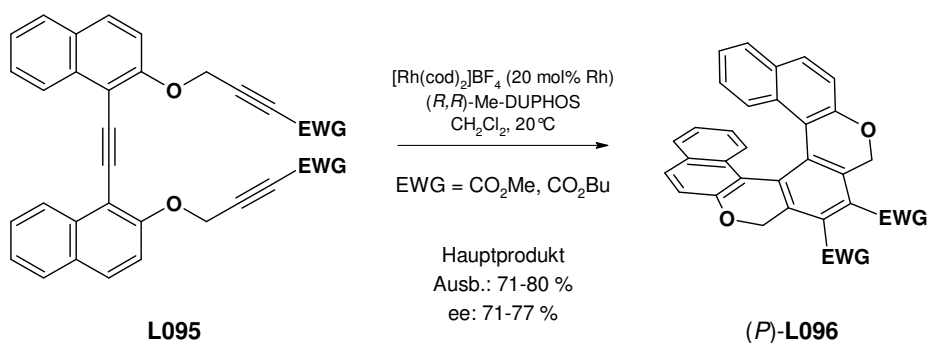
Schema 49: Phosphinkatalysierte, asymmetrische Allen-Olefin-Cycloaddition.

Die von *Tanaka* in der letzten Zeit beschriebenen chemo-, regio- und enantioselektiven [2+2+2]-Cycloadditionsreaktionen durch kationische Rh(I)-Phosphin-Koordinationsverbindungen ermöglichen den enantioselektiven Zugang zu komplexeren, kondensierten Ringsystemen. Die intramolekulare Cycloaddition von 1,6-Eninen lieferte mit Hilfe von BINAP stereoselektiv cyclopentan-, pirrolidin- und tetrahydrofurananellierte Dihydropyrane **L094** (Schema 50).¹³⁷



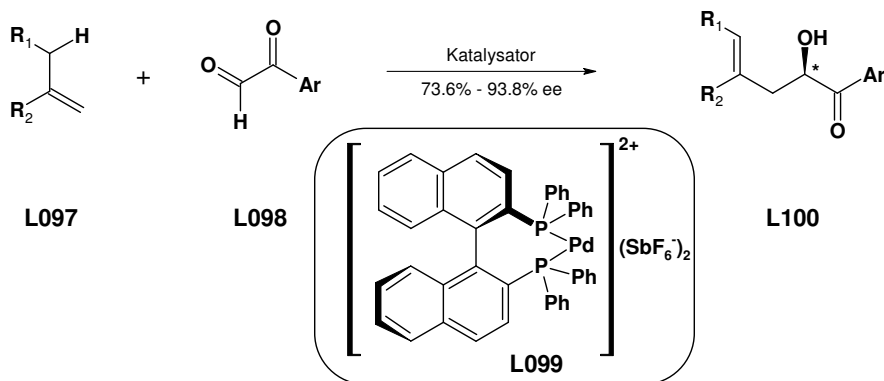
Schema 50: Rh(I)-BINAP-katalysierte intermolekulare [2+2+2]-Heterocycloaddition.

Die Rh(I)-DUPHOS-katalysierte intramolekulare [2+2+2]-Cycloaddition von Trienen wurde im gleichen Arbeitskreis bei der enantioselektiven Darstellung von [7]Helizen-Analoga nutzbar gemacht (Schema 51).¹³⁸



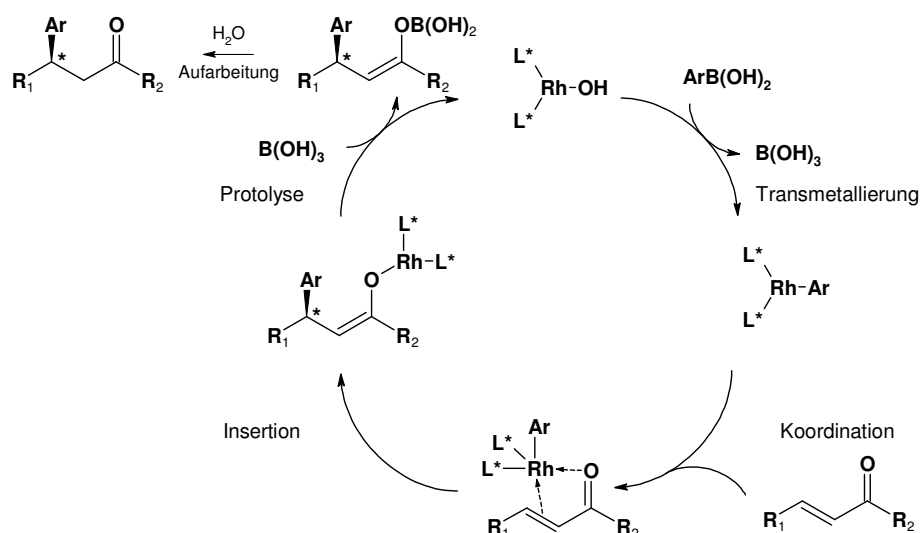
Schema 51: Rh(I)-BINAP-katalysierte intramolekulare [2+2+2]-Cycloaddition.

Die Carbonyl-En-Reaktion gehört zwar nicht zu den Cycloadditionen, wird aber wegen der Ähnlichkeit der Reaktionsmechanismen auch hier erwähnt (Schema 52). Die Pd(II)-BINAP-katalysierte Variante dieser Reaktion schafft Zugang zu synthetisch wertvollen, enantiomerenangereicherten Homoallylkohlen. In einer neuen Arbeit konnte die Leistungsfähigkeit dieser Umwandlung durch die Immobilisierung des Katalysators mit Hilfe von ionischen Flüssigkeiten („ionic liquids“) wesentlich erhöht werden.¹³⁹



Schema 52: Enantioselektive Carbonyl-En Katalyse.

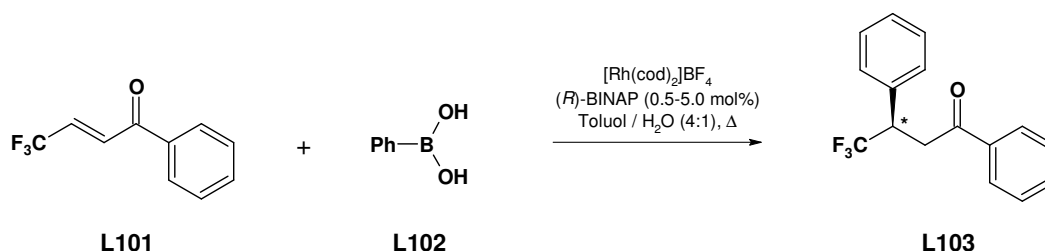
Ein weiteres Gebiet der organischen Stereochemie, wo die meisten Untersuchungen mit chiralen Phosphinliganden geführt worden sind, ist die konjugierte Addition von Metallorganen.¹⁴⁰ Dabei werden Bor-, Silizium-, Zinn-, Titan- sowie Magnesium-, Lithium- oder Zinkorganyle an elektronenarme Olefine wie α,β -ungesättigte Ketone, Ester, Amide addiert, gefolgt von hydrolytischer Spaltung des entstandenen β -substituierten O-Enolats. Bei α,β -substituierten Olefinen lassen sich mit Hilfe von chiralen Komplexen zwei neue Chiralitätszentren gezielt bilden. Der Mechanismus der Rh-katalysierten Reaktion wird in der Schema 53 dargestellt.



Schema 53: Mechanismus der konjugierten Addition.

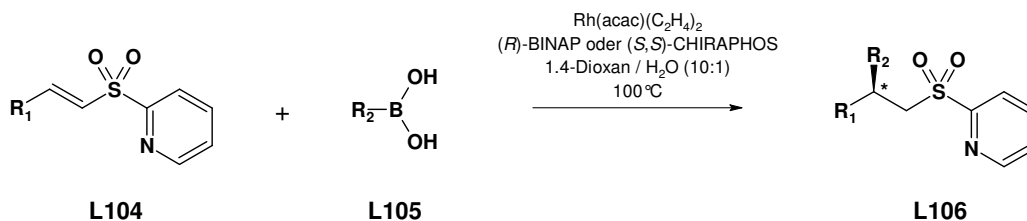
Die Literatur der enantioselektiven, konjugierten Addition mit Phosphinliganden ist sehr ausführlich, daher werden hier nur repräsentative Beispiele gezeigt.

Forscher aus Japan haben Rh(I)-BINAP-katalysierte Addition von Arylboronsäuren an elektronenarme Olefine beschrieben (Schema 54). Die Methode ermöglichte den enantioselektiven Zugang zu am Chiralitätszentrum fluoralkylierten Verbindungen.¹⁴¹



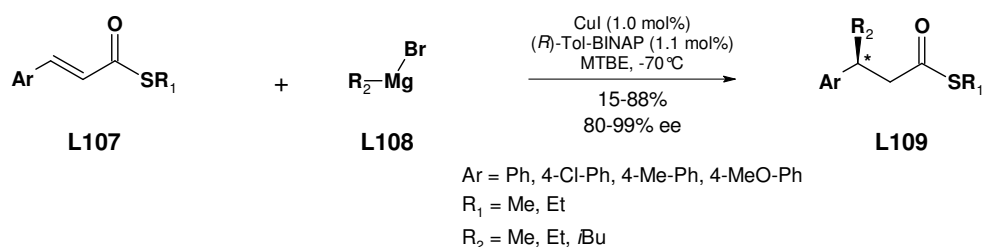
Schema 54: Rh-katalysierte, asymmetrische, konjugierte Addition von Arylboronsäuren an Vinylketone.

Neben den erwähnten Vinylestern und -ketonen sind auch Vinyl-2-pyridylsulfonen gut verwertbare Ausgangsstoffe in der übergangsmetallkatalysierten asymmetrischen 1,4-Addition. In der Rh(I)-Phosphin-katalysierten Reaktion ist die 2-Pyridylgruppe essentiell für die Enantioselektivität, was auf die entscheidende Rolle einer Fünfring-chelatisierten C-Rh-N-Zwischenstufe im Reaktionsablauf hindeutet (Schema 55). Die optisch reinen, β-chiralen Sulfone lassen sich in einer *Julia-Kociensky*-Reaktion zu Olefinen oder durch C-Acylierung und anschließender Desulfonierung zu β-chiralen Carbonylen umsetzen.¹⁴²



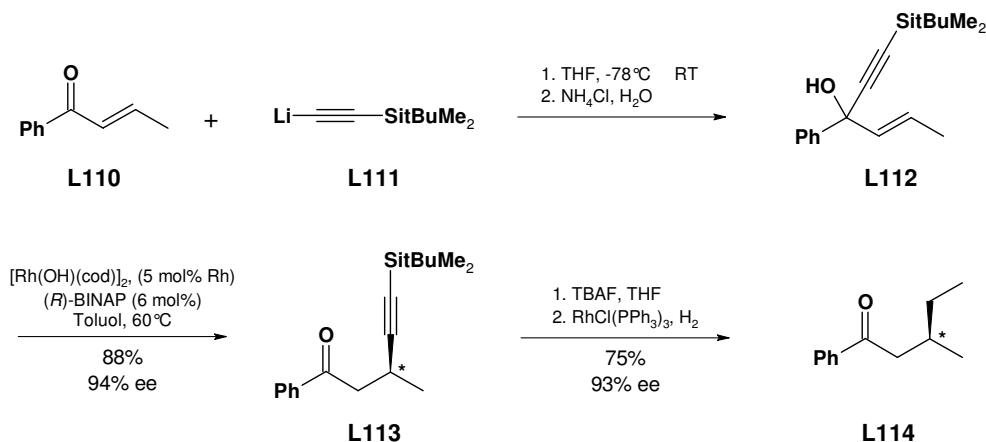
Schema 55: Rh-katalysierte, asymmetrische, konjugierte Addition von Arylboronsäuren an Vinylsulfone.

Zur enantioselektiven, konjugierten Addition von Grignard-Verbindungen haben unter anderen *Feringa* und seine Mitarbeiter bahnbrechende Arbeit geleistet. Der JOSIPHOS-Cu(I)-Komplex ist effektiv bei der Reaktion von Mg-Organen mit α,β -ungesättigten Ketonen und Estern.¹⁴³ Bei der Addition von weniger reaktiven bzw. sterisch anspruchsvollen Grignard-Reagenzien mit Zimtsäurethioesterderivaten **L107** sind mit Tol-BINAP und Cu(I) die besten Enantioselektivitäten und Ausbeuten zu erzielen (Schema 56).¹⁴⁴



Schema 56: Cu-katalysierte, asymmetrische, konjugierte Addition von Arylboronsäuren an Vinylketone.

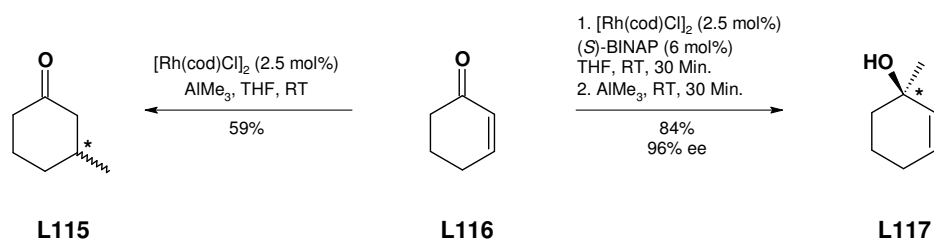
Die Rh(I)-katalysierte 1,3-Umlagerung von Alkynylalkenylcarbinolen stellt eine Alternative zur konjugierten Addition von Alkinen an Vinylketone dar (Schema 57). Durch die enantioselektive Alkynylmigration von **L112** mittels BINAP war die unerwünschte und überwiegende Homokopplung des *tert*-Butyldimethylsilylacetyls bei der Rh(I)-katalysierten konjugierten Alkinaddition umgänglich.¹⁴⁵



Schema 57: Rh-katalysierte, asymmetrische Alkynylumlagerung.

Literaturteil

Rh(I)-BINAP-Komplexe bewirken nicht nur eine Stereoselektivität bei der Addition von Metallorganen an konjugierte Doppelbindungen, sondern können auch den Reaktionsverlauf komplett ändern (Schema 58). Während Trimethylaluminium mit 2-Cyclohexenon in Anwesenheit von $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ eine 1,4-Addition eingeht, resultiert die gleiche Reaktion mit Zugabe von (*S*)-BINAP in substöchiometrischer Menge in der Bildung des entsprechenden Methylcarbinols mit sehr gutem Enantiomerenüberschuss.¹⁴⁶

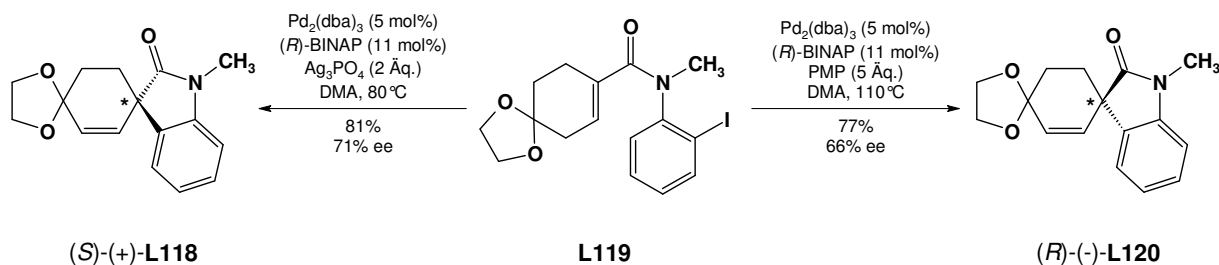


Schema 58: Stereo- und Regiokontrolle der Trimethylaluminium-Addition durch BINAP.

In den 70er und 80er Jahren wurden die klassischen Methoden (nach *Claisen*, *Grignard*, *Mannich*, *Wittig*, *Diels-Alder* usw.) zur C,C-Bindungsverknüpfung durch die übergangsmetallkatalysierten (Pd, Ni, Cu) Kreuzkupplungsreaktionen ergänzt und somit die Möglichkeiten des synthetischen Chemikers erweitert. Chirale Phosphinliganden können hierbei vor allem zur enantioselektiven Darstellung axial chiraler Biarylverbindungen verwendet werden.¹⁴⁷ Dabei handelt es sich meistens um Pd(0)- oder Ni(0)-katalysierte Reaktionen zwischen einem Arylhalogenid (Cl, Br, I) bzw. -sulfonatester (OTf, OMes, OTs) und einer (hetero)aromatischen Organometallverbindung. Je nach dem an der Bindungsverknüpfung beteiligten Metallorganyl des Typs **Ar-M** werden diese Reaktionen als Suzuki-Miyaura- ($\text{M} = \text{B}(\text{OR})_2$)¹⁴⁸, Kumada-Kharasch- ($\text{M} = \text{Li}, \text{MgX}$)¹⁴⁹, Negishi- ($\text{M} = \text{ZnX}, \text{AlR}_2, \text{ZrR}_3$)¹⁵⁰, Stille- ($\text{M} = \text{SnR}_3$)¹⁵¹, Hiyama- ($\text{M} = \text{SiR}_n\text{F}_{3-n}$)¹⁵² bzw. Ullmann-Kupplung ($\text{M} = \text{Cu}$)¹⁵³ benannt. Der Vollständigkeit halber soll hier auch noch die Heck-Reaktion ($\text{M} = \text{H}$)¹⁵⁴ erwähnt werden, bei der es sich immer um eine Arylhalogenid-Olefin-Kupplung handelt. Wenn aber im Reaktionsablauf der β -Eliminierungsschritt in alternativer Position möglich ist und somit die Olefinbindung um eine Stelle verschoben wird, kann ein neues Stereozentrum im Kupplungsprodukt gebildet werden. Durch chirale Phosphinliganden besteht die Möglichkeit einer enantioselektiven Reaktion.¹⁵⁵ US-amerikanische Chemiker haben bspw. in der Pd-(*R*)-BINAP-katalysierten, intramolekularen Heck-Kupplung das entsprechende spiro-Oxindol **L120** enantioselektiv erhalten (Schema 59). Äußerst interessant ist dabei die Tatsache, dass unter Verwendung unterschiedlicher Additive sogar der Sinn der Stereokontrolle zu bestimmen war: mit Ag_3PO_4 ergab die Reaktion (*S*)-**L120**, während mit

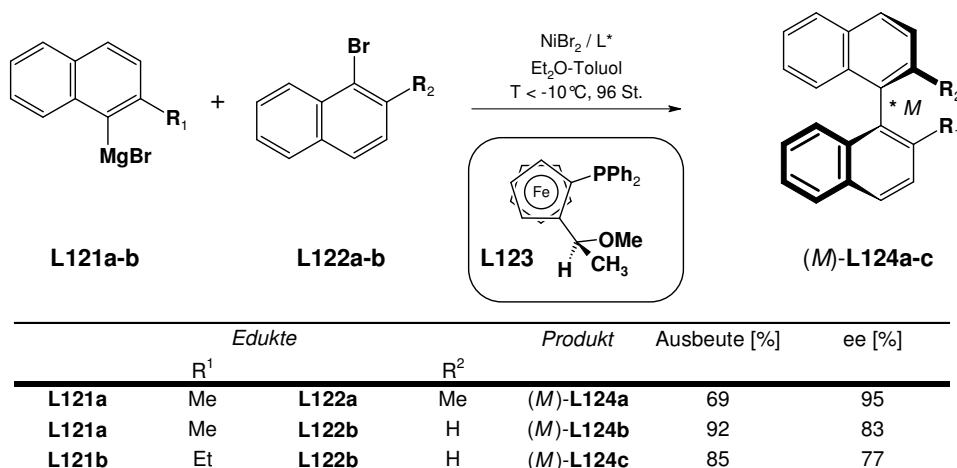
Literaturteil

PMP-Base das (*R*)-Produkt mit signifikantem Enantiomerenüberschuss erhalten werden konnte.¹⁵⁶



Schema 59: Enantioselektive Heck-Kupplung.

Versuche einer Biarylkupplung mit chiralen Katalysatoren wurden bereits um 1975 durch *Kumada* und seine Mitarbeiter unternommen. Es wurde aber nur eine sehr geringe Stereokontrolle erreicht.¹⁵⁷ Auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse von Biarylkupplungsreaktionen hat *Hayashi* eine bahnbrechende Arbeit geleistet und als erster eine katalytische und enantioselektive Kumada-Kupplung verwirklicht. Bei der Untersuchung verschiedener Liganden bei der Reaktion von (2-Methylnaphth-1-yl)magnesiumbromid mit 1-Brom-2-methylnaphthalin stellte sich heraus, dass einerseits Monophosphinliganden bessere Aktivität und Selektivität zeigten als Bidentatliganden, andererseits war die Rolle einer Methoxygruppe im Ligand als Koordinationsstelle für die Grignard-Verbindung unentbehrlich für die Effizienz (Schema 60). Der (*S*)-1-[(*R*)-2-(diphenylphosphino)ferrocenyl]ethylmethylether (**L123**) mit Ni(II) lieferte die Binaphthylderivate **L124a-c** mit guten Ausbeuten und hohen ee-Werten.¹⁵⁸

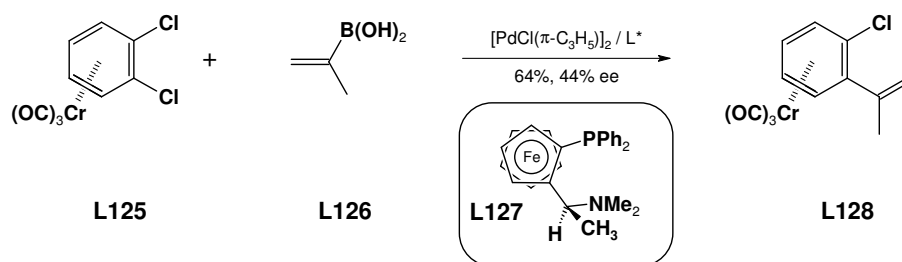


Schema 60: Die erste atropenantioselektive Kumada-Kupplung.

Ein paar Jahre später wurde das erste Mal über die enantioselektive, katalytische Darstellung von einem optisch aktiven (η^6 -Aren)chrom(III)-Komplex berichtet. Die kinetische Desymmetrisierung einer planar prochiralen Halbsandwichverbindung unter Anwendung des

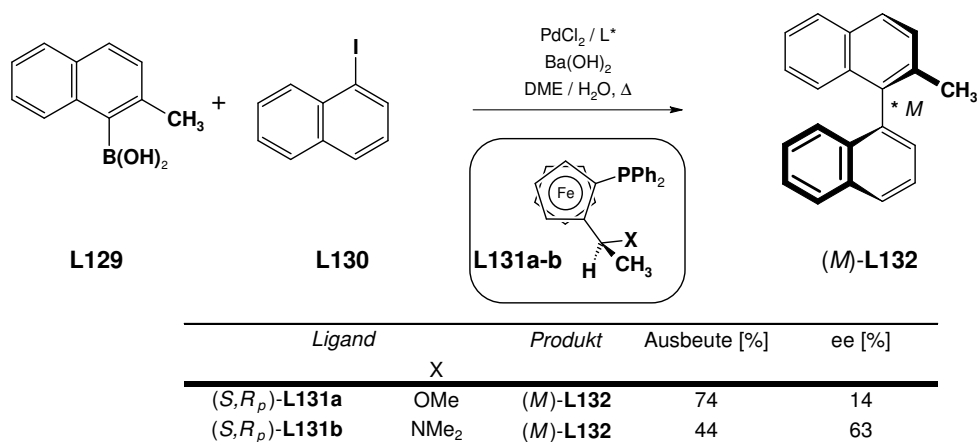
Literaturteil

Ferrocenkomplexes (*S*)-(*R*)-PPFA ergab mit Isopropenylboronsäure das Monosubstitutionsprodukt mit 44% ee. Mit Mg-, Sn- und Zn-Organen konnte keine Enantioselektivität beobachtet werden.¹⁵⁹



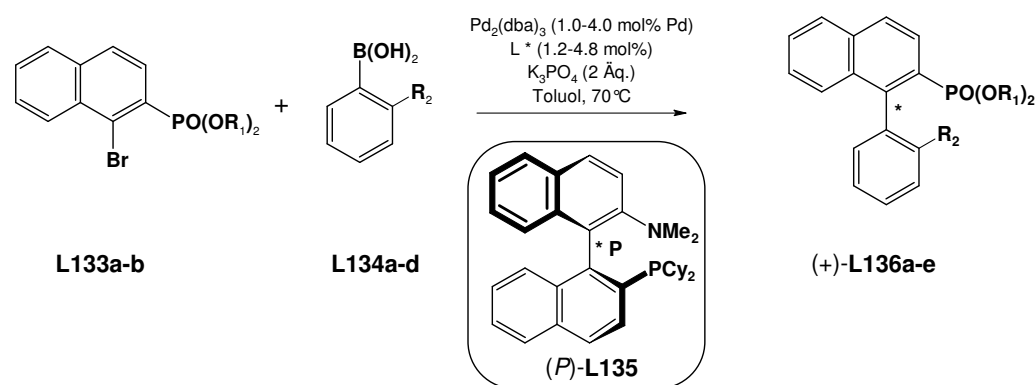
Schema 61: Enantioselective Darstellung planar chiraler Arenchromacyl-Komplexe.

Über die erste katalytische, atropenantioselective Suzuki-Kupplung haben zwei Arbeitsgruppen erst um 2000 unabhängig voneinander zur gleichen Zeit berichtet. In der Arbeit von *Cammidge* wurden Ferrocenylphosphinliganden mit PdCl₂ in der Reaktion von 1-Iodnaphthalin mit 2-Methylnaphthalin-1-boronsäure eingesetzt (Schema 62). Der methoxysubstituierte Ligand lieferte das (*M*)-Biaryl **L132** mit guter Ausbeute aber geringerem Enantiomerenüberschuss. Die Verwendung des P,N-Analogons **L131b** als Ligand erhöhte zwar die Enantioselectivität, verringerte aber gleichzeitig die Ausbeute.¹⁶⁰



Schema 62: Die erste atropenantioselective Suzuki-Kupplung nach *Cammidge et al.*

Buchwald hat elektronenreiche Aminophosphin-Biaryle als Liganden verwendet (Schema 63). Mit dem Ligand **L135** konnten ausgezeichnete Ausbeuten und Enantiomerenreinheiten der *ortho*-substituierten Biaryle erzielt werden (Schema 63).¹⁶¹ Der gleiche Ligand wurde auch in der enantioselectiven Synthese des Strukturanalogs des Antitumor-Alkaloids (–)-Rhazinilam verwendet.¹⁶²

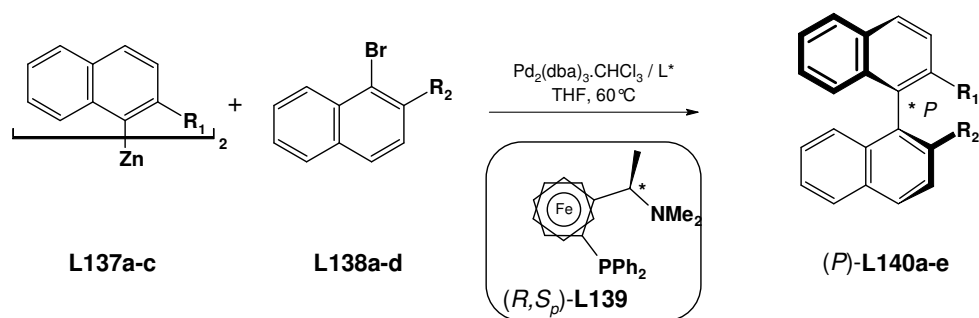


Edukte				Produkt	Ausbeute [%]	ee [%]
	R ¹		R ²			
L133a	Et	L134a	Me	(+)- L136a	93	87
L133a	Et	L134b	Et	(+)- L136b	94	92
L133a	Et	L134c	<i>i</i> Pr	(+)- L136c	89	85
L133a	Et	L134d	Ph	(+)- L136d	74	74
L133b	Me	L134a	Me	(+)- L136e	91	84

Schema 63: Die erste atropenantioselektive Suzuki-Kupplung nach *Buchwald et al.*

Die Suzuki-Kupplung hat gegenüber den anderen Biaryl-Kreuzkupplungsmethoden drei wichtige Vorteile: Einerseits gibt es kaum Einschränkungen betreffend der vorhandenen Funktionsgruppen der Edukte, andererseits sind die verwendeten Boronsäurederivate wesentlich weniger gesundheits- und umweltgefährdend. Drittens sind durch die geringere Nukleophilie der Boronsäuren bzw. –ester eine bessere Regioselektivität mit Dihalogeniden (z.B. Chlorbromarenen) zu erzielen und unerwünschte Nebenreaktionen sind auch leichter zu unterdrücken. Entsprechend dieser Vorteile ist die Erforschung neuer, chiraler Phosphinliganden und derer Anwendung in Suzuki- und Kumada-Reaktionen letzter Zeit immer intensiver geworden.¹⁶³

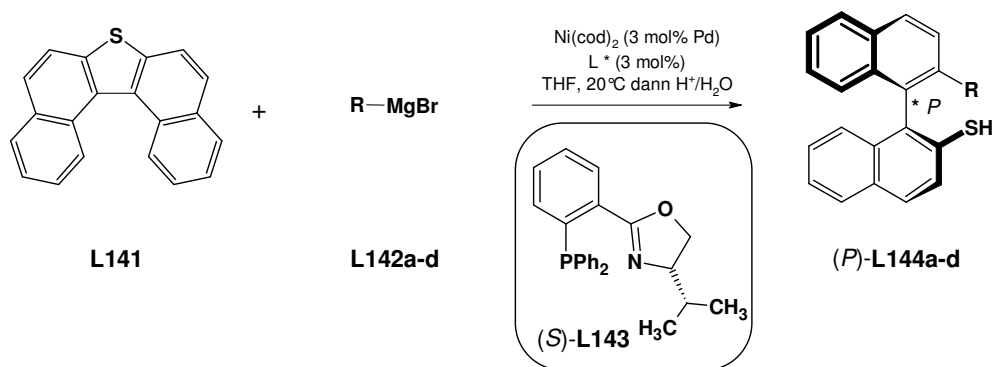
Die Nachteile der Suzuki-Kupplung, lange Reaktionszeiten und Deboronierung als Nebenreaktion bei sterisch anspruchsvollen Reaktionspartnern, lassen sich mit Hilfe der asymmetrischen Negishi-Kupplung umgehen (Schema 64). Hierbei sind wiederum N,P-Liganden wie z.B. das schon bekannte Ferrocen **L139** die beste Wahl, obwohl bei sterisch anspruchsvolleren Edukten die Enantioselektivität bemerkbar sinkt.¹⁶⁴



Edukte				Produkt	Ausbeute [%]	ee [%]
	R ¹		R ²			
L137a	Me	L138a	Me	(<i>P</i>)- L140a	95	85
L137b	OBn	L138b	OBn	(<i>P</i>)- L140b	65	66
L137c	OMe	L138c	OMe	(<i>P</i>)- L140c	70	54
L137a	Me	L138d	H	(<i>P</i>)- L140d	95	62
L137c	OMe	L138b	OBn	(<i>P</i>)- L140e	55	60

Schema 64: Atropenantioselektive Negishi-Kupplung.

Außer der direkten asymmetrischen Kreuzkupplungskatalyse gibt es auch alternative Möglichkeiten, wo chirale Phosphinliganden als Katalysatoren zum Einsatz kommen können. Die Kreuzkupplung von leicht herstellbaren Dinaphtho[2,1-b:1',2'-d]thiophen **L141** mit Grignard-Reagenzien führt zur Ringöffnung über eine nickelcyclische Zwischenstufe zu rotationsgehinderten Biarylen, deren Stereokontrolle durch chirale *o*-(Oxazolin-2-yl)arylphosphine gewährleistet werden kann (Schema 65).¹⁶⁵



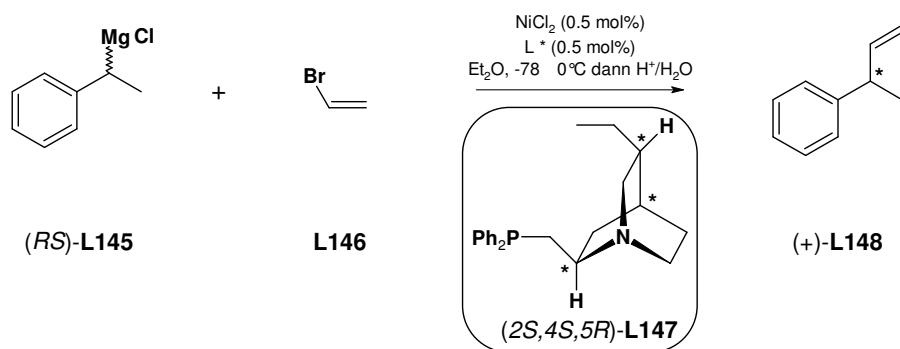
Reagenz		Produkt		Ausbeute [%]	ee [%]
	R				
L142a	4-Me-C ₆ H ₄	(<i>P</i>)- L144a		97	95
L142b	4-MeO-C ₆ H ₄	(<i>P</i>)- L144b		96	93
L142c	Ph	(<i>P</i>)- L144c		92	95
L142d	Me	(<i>P</i>)- L144d		54	-54

Schema 65: Enantioselektive Ringöffnung durch eine Kumada-Reaktion.

Neben atropenantioselektiven Biarylkupplungen werden chirale Phosphinliganden auch bei enantioselektiven Kreuzkupplungsreaktionen von aliphatischen Metallorganen verwendet. Wenn das Metall (Mg, Li) an einem asymmetrischen Kohlenstoffzentrum mit H-Atom gebunden ist, besteht neben der kinetischen Razematspaltung auch die Möglichkeit einer

Literaturteil

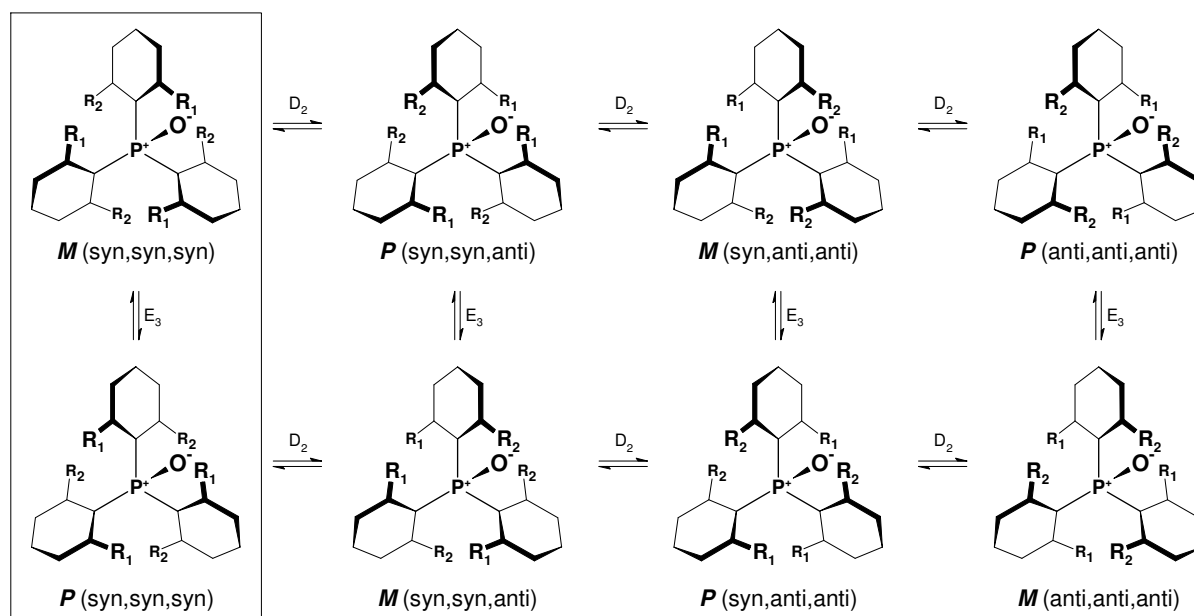
basischen Razemisierung des Eduktes. Somit ist das als racemisches Gemisch eingesetzte Metallorganyl-Edukt theoretisch quantitativ zum enantiomerenreinen Produkt konvertierbar (Schema 66). Bei der enantioselectiven Kumada-Corriu-Kupplung zeichnen sich wieder vor allem Aminophosphinliganden aus.¹⁶⁶



Schema 66: Enantioselective Kumada-Corriu-Reaktion mit racemischem 1-Phenylethylmagnesiumchlorid.

4.5.2. Propellerchiralität von Triarylphosphinen

Auf die vielfältige Anwendbarkeit chiraler Phosphinliganden in der organischen Synthese wurde im vorangehenden Kapitel ausführlich eingegangen. Der Enantioselektivität zugrunde liegende, metallvermittelte, asymmetrische Induktion kann durch unterschiedliche Chiralitätselemente im Ligand gewährleistet werden. Weist ein sekundäres oder tertiäres Phosphin der Strukturformel $\text{PR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ drei unterschiedliche Reste auf, handelt es sich um zentrale Chiralität am Phosphor-Zentrum. Solche Verbindungen sind seit 1911 bekannt, als *Meisenheimer* und *Lichtenstand* erstmals gelang, P-chirale Substanzen in ihre Enantiomere aufzutrennen.¹⁶⁷ Bei den meisten bekannten chiralen Phosphinliganden sind aber die Chiralitätselemente im Gerüst der Moleküle als asymmetrisches sp^3 -C-Atom (zentrale Chiralität), rotationsbehinderte $\text{C}(\text{sp}^2)$ - $\text{C}(\text{sp}^2)$ -Achse (axiale Chiralität) oder als chirale Ebene vorhanden. Die Chiralität selber kann aber auch konformationsbedingt, wie bei der „Rest-Stereoisomerie“ (aus dem Englisch „residual stereoisomerism“) von tripodalen Substanzen der allgemeinen Strukturformel Ar_3X bzw. Ar_3XZ ($\text{X} = \text{C}, \text{As}, \text{P}, \text{Si}, \text{usw.}; \text{Z} = \text{H}, \text{R}, \text{freies Elektronenpaar}$), zustandekommen (Schema 67).¹⁶⁸

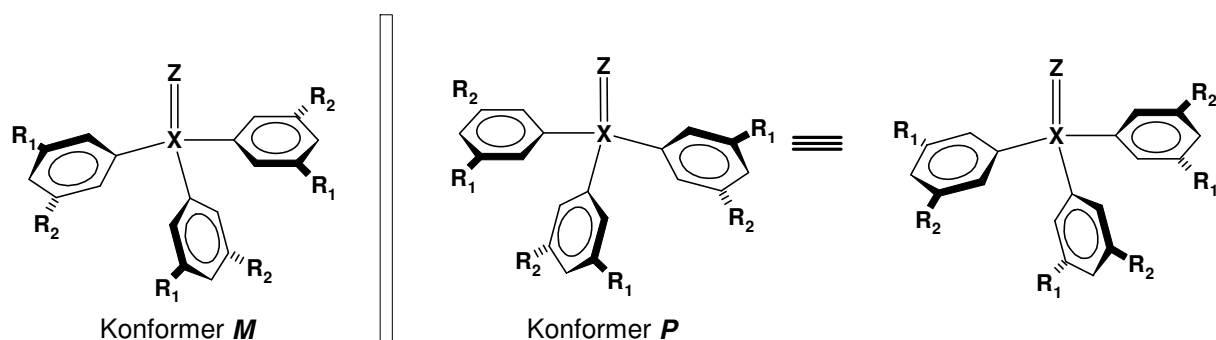


Schema 67: Darstellung der Rest-Stereoisomerie anhand eines C_3 -symmetrischen Triarylphosphinoxids. Isomerisierungsmechanismen: E_3 – „Drei-Ring-Flip“ Enantiomerisierung, D_2 – „Zwei-Ring-Flip“ Diastereomerisierung. Zur Übersichtlichkeit wurden die delokalisierten π -Bindungen der Phenylringe nicht gezeichnet.

Solche Moleküle nehmen in der Regel eine C_3 -symmetrische Konformation ein und verfügen über eine tetraedrische Geometrie am zentralen Atom, d.h. die Nebenachsen schließen einen spitzen Winkel mit der Hauptachse ein und der (Pseudo)Substituent Z liegt in der Hauptachse. Die Zentren der drei aromatischen Ringe spannen eine Ebene orthogonal zur Hauptachse auf,

Literaturteil

die als Referenzebene bezeichnet wird. Wenn alle Aromaten parallel zur Hauptachse ausgerichtet sind (Der Diederwinkel $Z-X-C^{\text{ipso}}-C^{\text{ortho}}$ beträgt $\Theta = 0^\circ, 180^\circ$) sind es 4 Stereoisomere (syn-syn-syn, syn-syn-anti, syn-anti-anti, anti-anti-anti) im Falle asymmetrisch substituierter Aromaten vorstellbar, während mit spiegelsymmetrischen Aromaten nur ein Stereoisomer der Punktgruppe C_{3v} vorliegen kann. Wenn die Aromaten um die $C(sp^2)-X$ Bindungsachse verdreht werden ($\Theta \neq 0$ oder 180°) wird die Anzahl der Stereoisomere verdoppelt (8 bzw. 2) und es tritt die sogenannte Propellerchiralität auf (Schema 68). Wird das Konformer aus Richtung der Hauptachse betrachtet, erscheinen die Flächen der Aromaten als „Propellerblätter“ parallel zu einer rechts- (*P*-Konformation) oder linksdrehenden (*M*-Konformation) Helix. So liegen z.B. Triphenylphosphin und Triphenylphosphinoxid abgesehen von den energiereichen Spezialfällen $\Theta = 0^\circ$ und 90° als chirale Moleküle vor. Da aber die entsprechenden Konformationen unterschiedlicher Helizität mit gleicher Wahrscheinlichkeit existieren und beide Moleküle in Lösung bei Raumtemperatur einer schnellen Razemisierung unterliegen, werden C_3 -symmetrische Triarylphosphine und Phosphinoxide makroskopisch als achirale Substanzen erfasst.¹⁶⁹



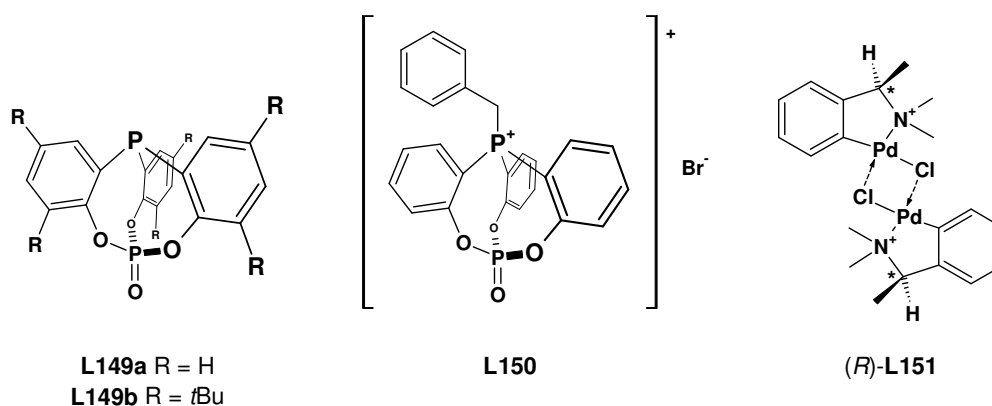
Schema 68: Erläuterung von *P*- und *M*-Helizität.

Um ein propellerartiges Triarylphosphin stereochemisch rein mit einem definierten Sinn der Helizität darzustellen, stehen prinzipiell zwei Möglichkeiten zur Verfügung: die Enantiomerentrennung und die Diastereomerentrennung. Bei der ersten Methode soll die freie Enthalpiebarriere zwischen den enantiomeren Konformationen *M* und *P* beträchtlich erhöht werden, damit die Umwandlung der Enantiomere ineinander aufgehoben wird. Dies ist bei C_3 -symmetrischen Phosphinen mit ausgebreiteten Aromatringen bzw. durch Einführung großräumiger Substituenten in den Ringen möglich. Dabei sollten sich diese auch möglichst nah am zentralen Phosphoratom, am besten in der *ortho*-Position befinden, um eine größtmögliche Sperrwirkung zu erzielen. Im Falle einer ausreichend langen Halbwertszeit sollten somit die Enantiomere durch chirale Hilfsmittel (stereochemisch reine Säure/Base, Metallkomplexe, Reagenzien, stationäre Phasen usw.) abtrennbar sein. Für diese Art der

Literaturteil

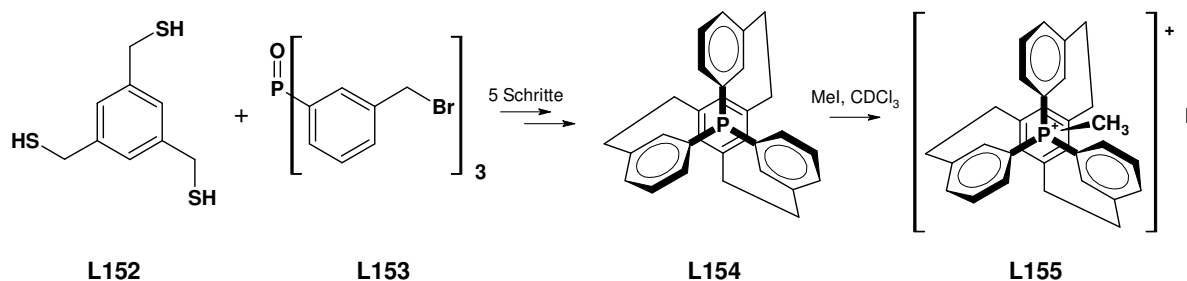
Stereokontrolle von Phosphor-Propellern gibt es bis jetzt nur ein einziges Exemplar in der Literatur (Schema 71).

Bolm und *Sharpless* haben sich bereits vor 20 Jahren mit der Darstellung optisch aktiver Triarylphosphine ohne Asymmetriezentren beschäftigt. Zunächst wurden die C_3 -symmetrischen „Phosphinphosphate“ **L149a-b** dargestellt (Schema 69). Dynamische ^1H -NMR-Untersuchungen des P-Benzylphosphoniumsalzes **L150** ergaben eine Aktivierungsenergie der Enantiomerisierung von nur 49.5 kJ mol^{-1} . Obwohl mit dem chiralen Pd-Komplex **L151** in den ^1H - und ^{31}P -NMR-Spektren keine diastereomeren Komplexe nachgewiesen werden konnten, gelang ihnen die Razematspaltung durch Kristallisation nicht.¹⁷⁰



Schema 69: C_3 -symmetrische „Phosphinphosphate“ von *Bolm* und *Sharpless*.

In einer anderen Arbeit haben sie das Cyclophan **L154** auf Konformationsstabilität hin untersucht, konnten aber nur bei einer Temperatur tiefer als -60°C die diastereotopie Aufspaltung der Methylensignale in Folge verlangsamer Razemisierung beobachten (Schema 70). Die Kristallisation mit **(R)-L151** führte auch in diesem Fall zu keiner Enantiomerenanreicherung des entsprechenden Phosphoniumsalzes **L155**.¹⁷¹

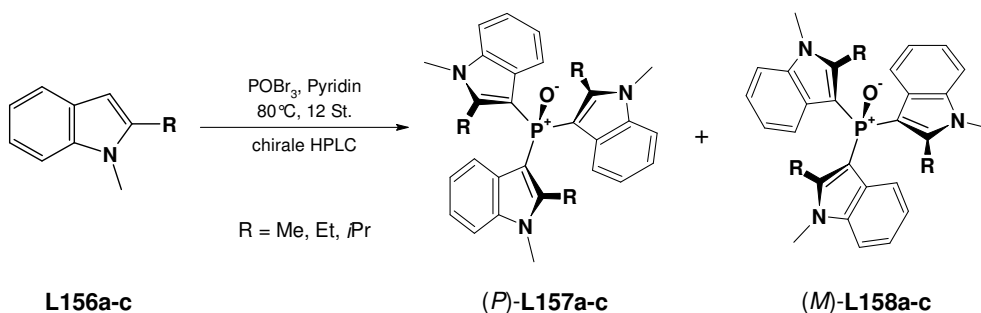


Schema 70: C_3 -symmetrisches Phospha[2.2.2]cyclophan von *Bolm* und *Sharpless*.

Sannicolò und seine Mitarbeiter haben diese Strategie weiter verfolgt und die Tris(3-indolyl)phosphinoxid-Propeller **L156a-c** hergestellt (Schema 71). Mittels chiraler, semipräparativer HPLC im Milligramm-Maßstab konnten die helikalen Antipoden

Literaturteil

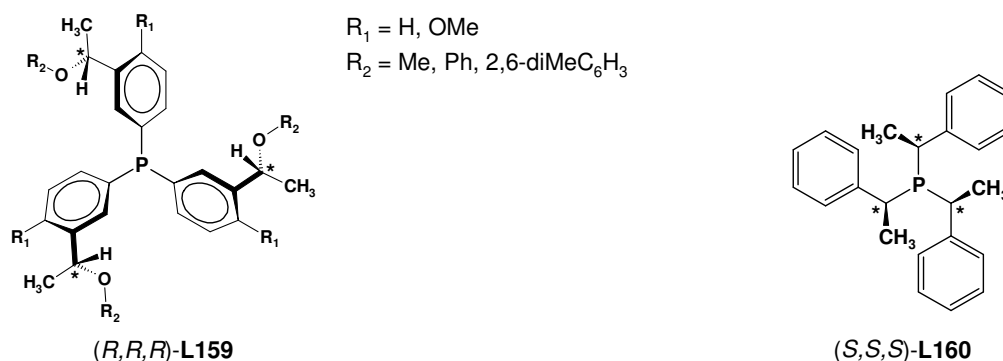
enantiomerenrein abgetrennt werden. Die aus temperaturabhängigen ^1H -NMR-Messungen erhaltenen Aktivierungsparameter für den "Zwei-Ring-Flip"-Mechanismus der Razemisierung zeigten eine gute Übereinstimmung mit den Daten aus QM-Rechnungen. Allerdings wurde eine Isolierung der entsprechenden Triarylphosphin "Rest-Enantiomere" nicht beschrieben.¹⁷²



Schema 71: Die erste Isolierung eines Triarylphosphinoxid-„Residual-Enantiomeren“-Paares.

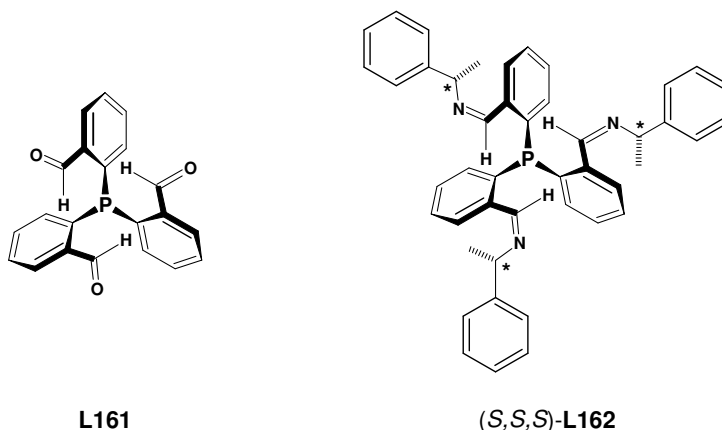
Mit der Prädeterminierung der Propellerchiralität von Triarylphosphinen über Diastereokontrolle haben sich mehrere Forschungsgruppen beschäftigt. Dabei werden durch andere chirale Strukturelemente im Molekül oder durch intramolekulare Wechselwirkungen mit chiralen Hilfsstoffen die Energien der Konformationen entgegengesetzter Chiralität differenziert. Um bei Raumtemperatur eine Stereoselektivität der Boltzmann-Verteilung von 99.9% zu erhalten, ist ein Mindestenergieunterschied zwischen den Diastereomeren von 18.9 kJmol^{-1} erforderlich.

Aus dieser Überlegung heraus haben *Burgess* und seine Mitarbeiter die chiralen Triphenylphosphinderivate **159** hergestellt und untersucht, um eine qualitative Aussage über das Konformationsgleichgewicht in Lösung treffen zu können.¹⁷³ Die direkte Relation zwischen den normalisierten molaren Elliptizitäten der Pd(II)-Komplexe und den erhaltenen Enantioselektivitäten in der AAA-Testreaktion wiesen darauf hin, dass helikal angeordnete und fixierte Aromaten um ein Phosphorzentrum eine immense Stereoinduktion ausüben könnten (Schema 72). Die Anteile der Stereoisomere entgegengesetzter helikaler Chiralität wurden nicht ermittelt. Eine möglichst hohe Chiralitätsinduktion erfordert neben den chiralen Resten in *meta*-Position auch sperrige Substituenten in der *para*-Stellung, damit die freie Rotation der stereogenen Gruppen verhindert wird.



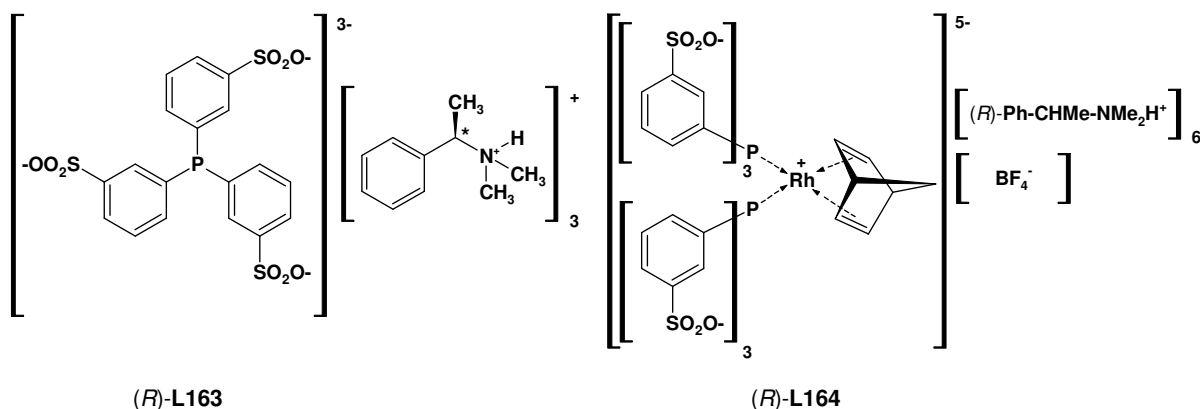
Schema 72: Chirale Triarylphosphine von *Burgess et al.*, 1988.

Whitnall et al. haben die Möglichkeit der konformativen Diastereokontrolle des Tris(2-formyl)phenylphosphins **L161** durch dreifache Kondensation mit enantiomerenreinem (*S*)-1-Phenylethylamin untersucht (Schema 73).¹⁷⁴ Temperaturabhängige ¹H-NMR-Untersuchungen von **L162** haben eine sehr geringe Diastereoselektivität ($\Delta G_{eq} = 0.236 \text{ kJ/mol}$, $K = 0.89$ bei $T_C = 263 \text{ K}$) und geringe Aktivierungsparameter ($\Delta E_a = 50 \text{ kJ/mol}$, $\Delta H_a = 48 \text{ kJ/mol}$, $\Delta S_a = -0.025 \text{ kJ/molK}$) ergeben.



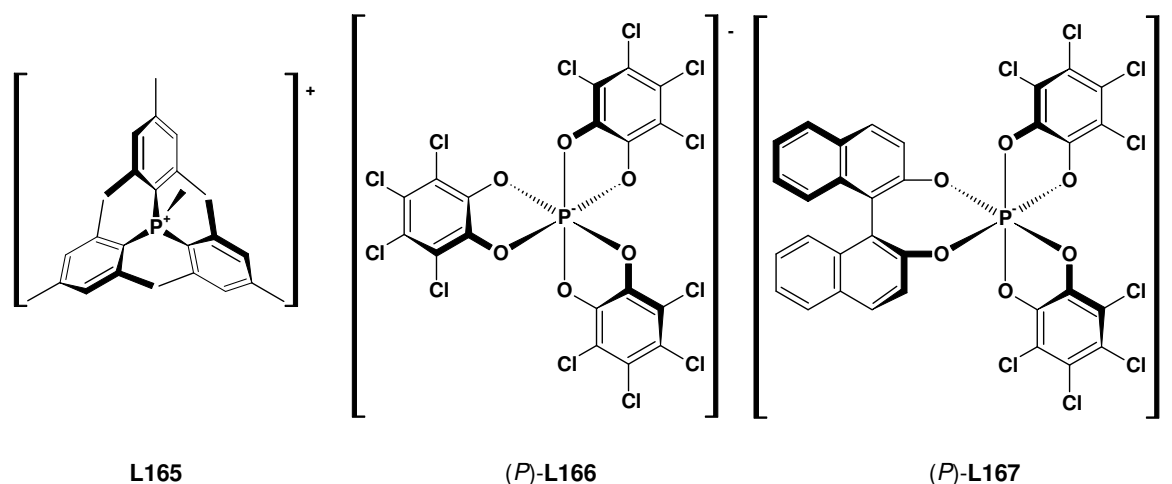
Schema 73: Versuch zur Diastereokontrolle eines Triarylphosphins durch chirale Triiminbildung nach *Whitnall*, 1997.

Intramolekulare Wechselwirkungen mit chiralen Gegenionen repräsentieren eine weitere Möglichkeit zur Stereokontrolle propellerartiger Phosphine. In solch einer Studie ist der zwitterionische Norbornadien-Rhodium(I)-Komplex von Tris(3-sulfophenyl)phosphin **L163** hergestellt worden und wurde zwecks asymmetrischer Hydrierung von (*Z*)-2-(Acetylamino)zimtsäuremethylester eingesetzt (Schema 74). Als Quelle der chiralen Information dienten hierbei die enantiomerenreinen Ammonium-Gegenionen der Sulfonsäuregruppen des TPPS-Liganden. Trotz einer signifikanten katalytischen Aktivität zeigte der Komplex **L164** nur eine geringfügige Enantioselektivität.¹⁷⁵



Schema 74: Chiralitätsinduktion über Phosphorzentrum mit chiralem Gegenion von *Dorta*, 2004.

Die supramolekulare Diastereokontrolle ist auch für quaternäre Triarylphosphoniumsalze bekannt (Schema 75). Resolvierte hexakoordinierte Phosphate wie TRISPHAT **L166** oder BINPHAT **L167** ermöglichen die Razematspaltung von **L165**. In einer ausführlichen NMR-Studie wurde auch der Mechanismus der Razemisierung bestimmt.¹⁷⁶

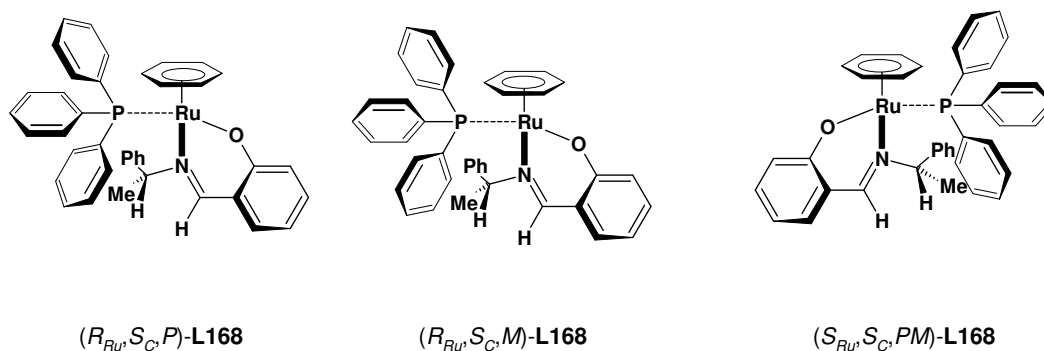


Schema 75: Die erste supramolekulare Stereokontrolle eines C_3 -symmetrischen Triarylphosphoniumsalzes nach *Lacour*, 2006.

Die Übertragung der Chiralität von einem chiral koordinierten Metallzentrum auf die helikale Anordnung der Arylringe in Triarylphosphinkomplexen ist eher von akademischem Interesse als von praktischer Bedeutung in der Katalyse. In einer Konformationsanalyse zeigte *Blackburn*, dass im *S*-konfigurierten Halbsandwichkomplex $[(cp)Fe(CO)(PPh_3)L]$ bevorzugt die *M*-Konformation eingenommen wird.¹⁷⁷ Eine Studie anhand der *Cambridge Structural Database* zeigte die gleiche Korrelation zwischen Konfiguration am Metallzentrum und der Helizität bei der Mehrheit (56 von 74) der Festkörperstrukturen.¹⁷⁸ Diese Chiralitätspräterminierung in der Festphase beruht auf intramolekularen Wechselwirkungen und wird nicht durch Kristallpackungskräfte bestimmt.¹⁷⁹

Literaturteil

Brunner hat den Halbsandwich-Ru(II)-Komplex mit (*S*)-(+)-1-Phenylethylsalicylaldimin und Triphenylphosphin hergestellt (Schema 76).¹⁸⁰ Das Hauptdiastereomer (R_{Ru}, S_C)-**L168** unterliegt zwar in Lösung einer Propellerinversion, die Halbwertszeit des kinetisch kontrollierten Konformer mit *M*-Helizität ermöglichte aber die Isolierung und Feststrukturbestimmung beider Epimere. Mittels ¹H-NMR-spektroskopischer Verfolgung wurde auch entdeckt, dass die Epimerisierung von **L168** nur über Dissoziation des Phosphinliganden verlaufen kann.



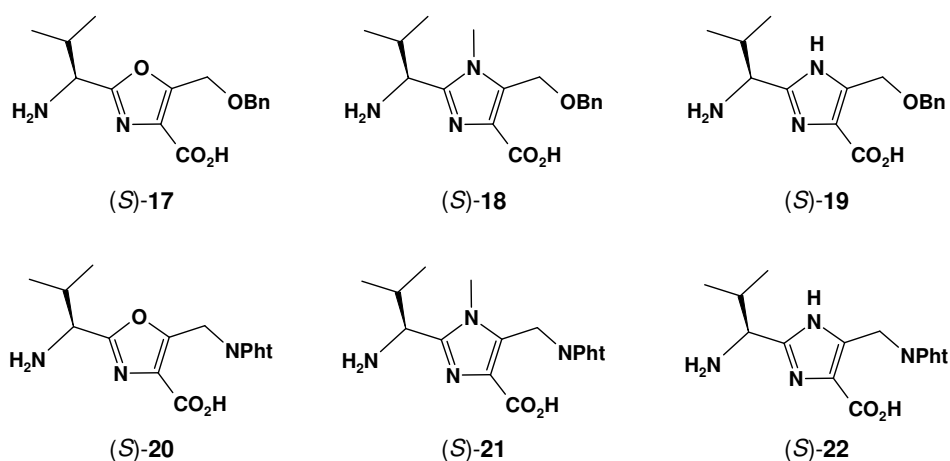
Schema 76: Chiralitätspräterminierung mittels eines chiral koordinierten Metallzentrums.

Experimenteller Teil

5. EXPERIMENTELLER TEIL

5.1. Synthesen modifizierter Azoldipeptidbausteine

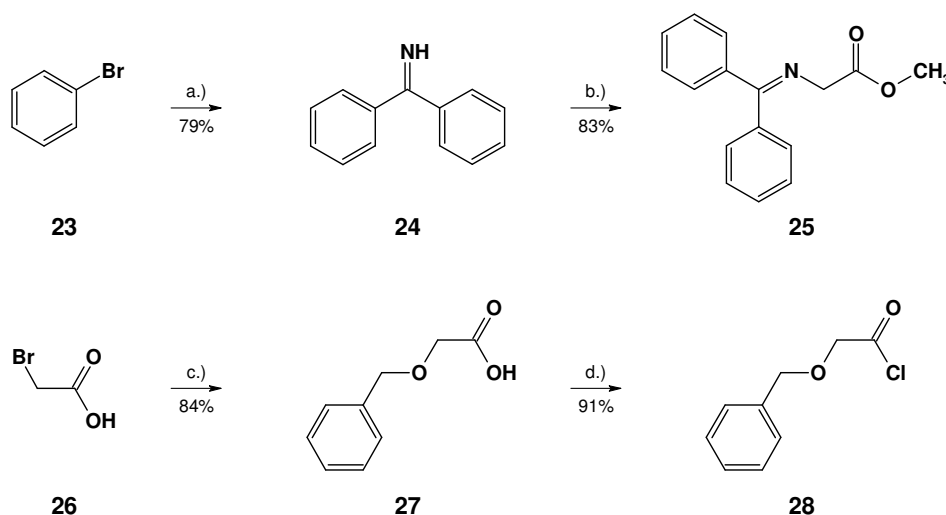
Die C_3 -Symmetrie der dargestellten Plattformen dieser Arbeit ermöglicht einen schnellen synthetischen Zugang aus den entsprechend modifizierten Dipeptidbausteinen (Schema 77). Diese trifunktionalisierten chiralen Oxazol- und Imidazolderivate sind in der Literatur noch unbekannt und lassen sich darüber hinaus zur Darstellung der entsprechenden C_4 -symmetrischen Analoga verwenden.



Schema 77: Die synthetisierten neuen Azoldipeptidbausteine zur Darstellung der C_3 -symmetrischen Plattformen.

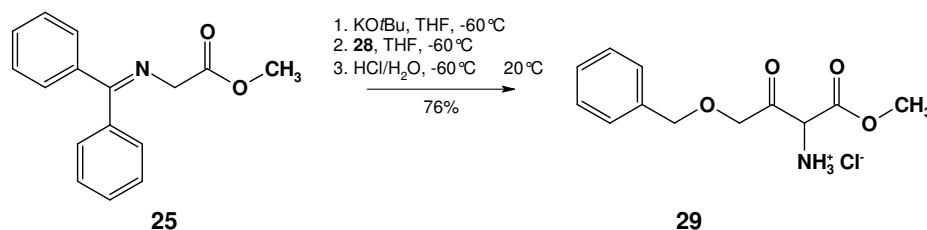
Für die Synthese der Hydroxymethylplattformen bedarf es als Ausgangsverbindung einen 4-oxysubstituierten α -Amino- β -ketobutansäureester. Für die Schützung der terminalen Hydroxylgruppe wurde die Benzyloxyschutzgruppe gewählt, die während den geplanten chemischen Umwandlungen eine ausreichende Stabilität aufweist, jedoch von den Plattformen auch in den kleinsten Ansatzmengen leicht und quantitativ entfernt werden kann. Die Edukte des Ketoamins **29** wurden durch eigene Modifizierung und Verbesserung literaturbekannter Vorschriften hergestellt (Schema 78). Zunächst wurde Benzophenonimin (**24**) aus Brombenzol und Benzonitril durch eine Grignard-Reaktion dargestellt.¹⁸¹ **24** wurde im zweiten Schritt mit Glycinmethylesterhydrochlorid zum N-(Diphenylmethyl)-glycinmethylester (**25**) umgesetzt.¹⁸² Als Acylierungsmittel für die nachfolgende Reaktion wurde Benzyloxyessigsäurechlorid (**28**) aus Bromessigsäure und Benzylalkohol in zwei Stufen gewonnen.¹⁸³

Experimenteller Teil



Schema 78: a.) 1. Mg, Et₂O, Δ; 2. Benzonitril, Et₂O, Δ; 3. MeOH, Vakuumdest.; b.) H-Gly-OMe•HCl, DCM, RT; c.) 1. NaH, Toluol, RT; 2. BnOH, 20°C – 80°C; 3. HCl/H₂O; d.) SOCl₂, CHCl₃, Δ.

Die C-Acylierung des *O*-Donnell-Ketimins **25** erfolgte mit Kalium-*tert*-butoxid als Base und durch Zugabe der Lösung des Enolats zum Säurechlorid **28**. Nach anschließender saurer Hydrolyse wurde der α-Amino-β-ketoester **29** als Hydrochloridsalz isoliert, um Selbstkondensation zu vermeiden (Schema 79).¹⁸⁴

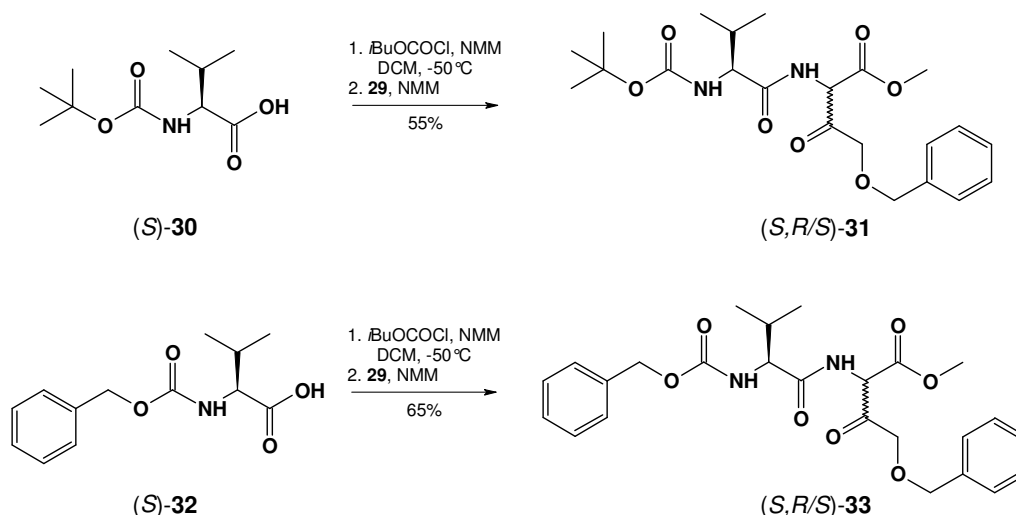


Schema 79: Darstellung des Ketoamins **29**.

Diese klebrige und sehr hygroskopische Substanz ließ sich aus keinem Lösungsmittel auskristallisieren und bewies sich als leicht zersetzlich. Aus diesem Grund wurde sie ohne Entfernung des begleitenden Kaliumchloridsalzes und möglichst gleich im nächsten Reaktionsschritt weiterverwendet.

Die Peptidkopplung des Ketoamins **29** mit (*S*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonylvalin bzw. mit (*S*)-*N*-Benzyloxycarbonylvalin ergab die entsprechenden Ketoamide **31** bzw. **33** jeweils als 1:1-Mischungen zweier Diastereomere (*SR* und *SS*, Schema 80). Die Konsistenz von **29** bereitete Schwierigkeiten beim Umfüllen und Einwiegen, deshalb wurde bei der Peptidkopplung die Lösung des mit Isobutylchlorformiat gebildeten gemischten Anhydrids zum Ketoamin zugeführt. Durch Senkung der Reaktionstemperatur von -25 °C auf -50 °C konnten die Ausbeuten in beiden Fällen auf mehr als 50% verbessert werden. Mit Hilfe von NMR-Messungen wurde festgestellt, dass **31** und **33** in Chloroform bei Raumtemperatur ausschließlich als Keto-Tautomer vorliegen.

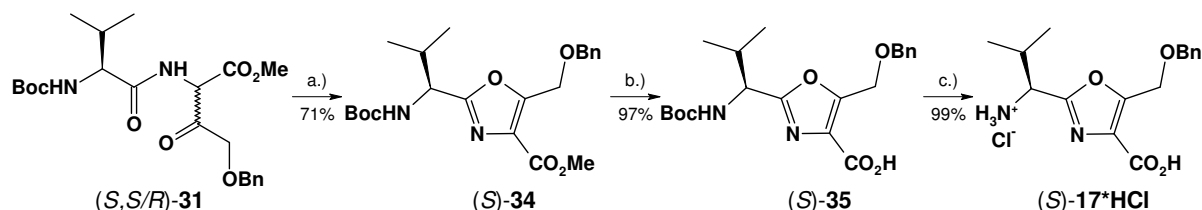
Experimenteller Teil



Schema 80: Darstellung der Ketoamide **31** und **33**.

Das Boc-geschützte Ketoamid **31** wurde in einer Mitsunobu-Redoxkondensationsreaktion¹⁸⁵ in den entsprechenden Oxazolester **34** umgewandelt (Schema 81). In dieser Reaktion wurden unterschiedliche Halogenkationquellen, wie CCl_4 ¹⁸⁶, CBr_4 ¹⁸⁷, I_2 ¹⁸⁸ und C_2Cl_6 ¹⁸⁹ ausprobiert. Dabei konnten mit Hexachlorethan die besten Ausbeuten erzielt werden. Allerdings kam es bei größeren Ansätzen ($>10\text{ mmol}$ Edukt) zu schlechteren Ausbeuten. Dafür bietet sich eine Alternative mit der schonenden Reagenzkombination von Triphenylphosphin und Trifluormethansulfonsäureanhydrid.¹⁹⁰

Der Oxazolester **34** wurde durch Verseifung mit Natriumhydroxid zur Oxazolcarbonsäure **35** umgesetzt. Die Entfernung der Boc-Schutzgruppe wurde zunächst sowohl mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan als auch mit HCl -Gas in Ethylacetat durchgeführt. Da aber die Entfernung der Reste der Trifluoressigsäure technische Probleme bereitete und das Trifluoracetat-Salz nicht auskristallisiert werden konnte, wurde im Folgenden nur Chlorwasserstoffgas zur Boc-Abspaltung verwendet.

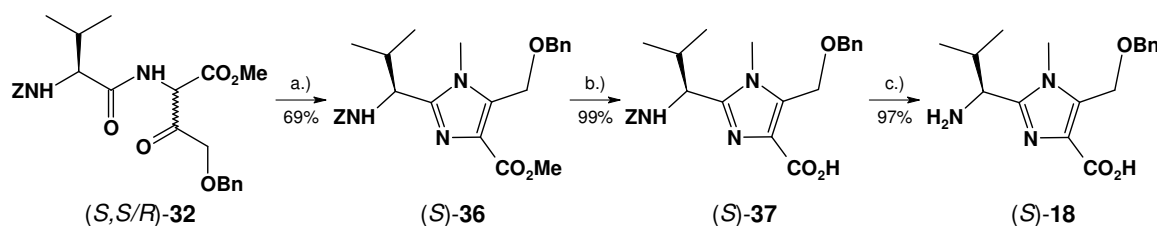


Schema 81: a.) PPh_3 , C_2Cl_6 , Et_3N , DCM, RT; b.) 1. $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$, MeOH, Dioxan, RT; 2. $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$; c.) HCl/EtOAc , RT.

Aus dem säurestabilen Ketoamid **33** wurde unter Einwirkung von Trifluoressigsäure und Methylamin in siedendem Xylol mit Hilfe eines Wasserabscheiders der Imidazolester **36** hergestellt (Schema 82). Die Verseifung mit Natriumhydroxid ergab die Carbonsäure **37**. Danach musste die Z-Schutzgruppe selektiv entfernt werden. Die Behandlung von **37** mit Bromwasserstoff in Essigsäure bei Raumtemperatur führte auch zur Abspaltung der

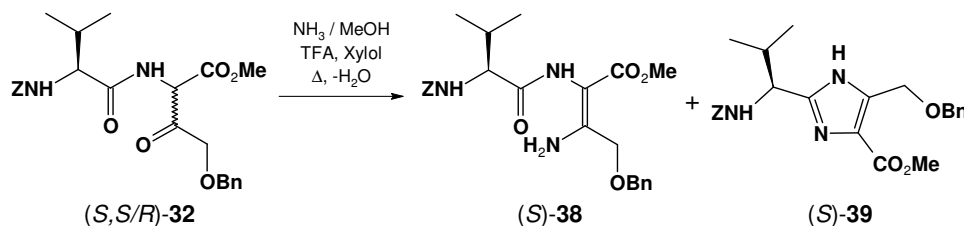
Experimenteller Teil

Benzyloxyseitenkette und ergab das entsprechende 5-Brommethylimidazol. Unter Einwirkung von 2 M wässr. Salzsäure bis zu 80°C und mehreren (4-5) Stunden konnte nur ein geringer Umsatz (< 5%) der Carbonsäure **37** festgestellt werden. Obwohl die Erhöhung der Temperatur auf 100°C die Carbamathydrolyse nach 2-3 Stunden vervollständigte, wurde auch hierbei die Benzyloxygruppe teilweise (30% ermittelt durch ¹H-NMR) abgespalten. Als nächstes wurde versucht, die Z-Schutzgruppe durch katalytische Hydrierung zu entfernen. Die chemoselektive Benzylcarbamathydrogenolyse stellte ein in der Literatur ziemlich mangelhaft beschriebenes Problem dar. Hydrierung mit Pd/C-Katalysator (5% Pd) in THF und EtOAc als Lösemittel ergab nach 24 Stunden keinen Umsatz. Wurde die Hydrierung mit gleichem Katalysator und Katalysatorladung in Methanol durchgeführt, so wurde nach 60 Minuten neben 65% Produkt auch 35% der debenzylierten Substanz erhalten. Indem aber 1,4-Cyclohexadien¹⁹¹ als Reduktionsmittel mit Pd(OH)₂ auf Aktivkohle als Katalysator verwendet wurde, verlief die Reaktion einwandfrei ohne Benzyletherspaltung. Die freie Aminosäure **18** konnte mit einer Ausbeute von 97% erzeugt werden (Schema 82).



Schema 82: a.) MeNH₂/EtOH, Xylol, Δ; b.) 1. NaOH/H₂O, MeOH, Dioxan, RT; 2. HCl/H₂O; c.) 1,4-CHD, EtOH, Pd(OH)₂/C, RT.

Um das am Imidazolstickstoff unsubstituierte Monomer **19** herzustellen, wurde das Amid **33** auch mit Ammoniak und Trifluoressigsäure unter gleichen Reaktionsbedingungen wie bei **37** umgesetzt. Hierbei wurde immerhin ein Gemisch bestehend aus dem Imidazol **39** und dem Enamin **38** erhalten, welches aber wegen gleicher Polarität der Komponenten durch Säulenchromatographie nicht getrennt werden konnte. Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 8 Stunden führte zu niedrigeren Gesamtausbeuten, während das Enamin/Imidazol-Verhältnis im Wesentlichen unverändert blieb (ca. 3:2 nach ¹H-NMR-Spektroskopie).

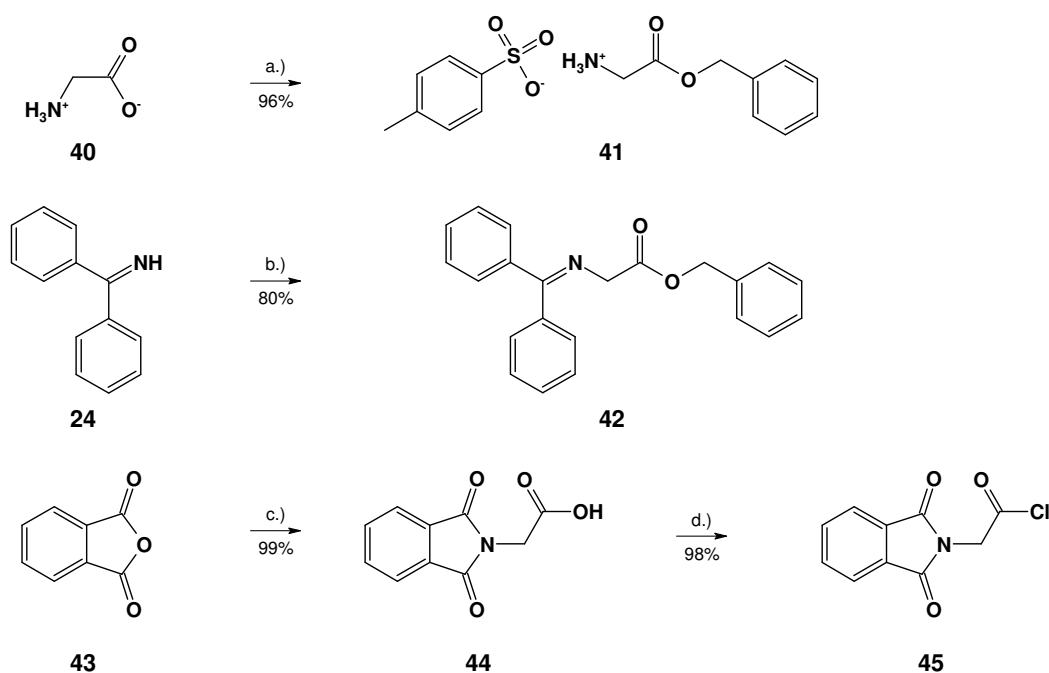


Schema 83: Versuch zur Darstellung von **39**.

Experimenteller Teil

Für die Synthese der Grundbausteine der Aminomethylplattformen bedarf es zunächst einen 2,4-Diamino-3-oxobutansäureester, in dem die terminale Aminogruppe in geschützter Form vorliegt. Hierfür wurde geplant, die Phthalimidoschutzgruppe zu verwenden, da auch diese, wie die zur Schützung des Valin-Aminoterminus eingesetzte Z-Gruppe, unter sauren Bedingungen der Imidazoldarstellung eine ausreichende Stabilität aufweist. Da die PhtN-Gruppe unter basischen Bedingungen leicht zur Phthalamidsäure hydrolysiert werden kann, sollte die Carboxylfunktion des Aminoketons als Benzylester vorliegen. Benzylester weisen ungefähr die gleiche Stabilität wie Methylester auf, können aber durch Hydrogenolyse leicht gespalten werden.

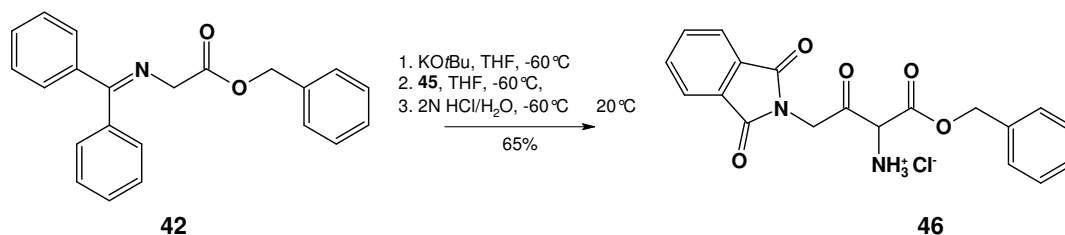
Ausgehend vom Glycin wurde eine Veresterung mit Benzylalkohol durchgeführt und Glycinbenzylester-4-toluolsulfonat (**41**) hergestellt.¹⁹² Dieses ergab mit Benzophenonimin das O'Donnell-Ketimin **42**. Das zu dessen C-Acylierung benötigte Phthalimidoessigsäurechlorid **45** wurde in zwei Schritten aus Phthalsäureanhydrid hergestellt (Schema 84).¹⁹³



Schema 84: a.) BnOH, TsOH·H₂O, Toluol, Δ; b.) **41**, DCM, RT; c.) 1. H-Gly-OH, Et₃N, Toluol, Δ; 2. HCl, H₂O; d.) SOCl₂, CHCl₃, Δ.

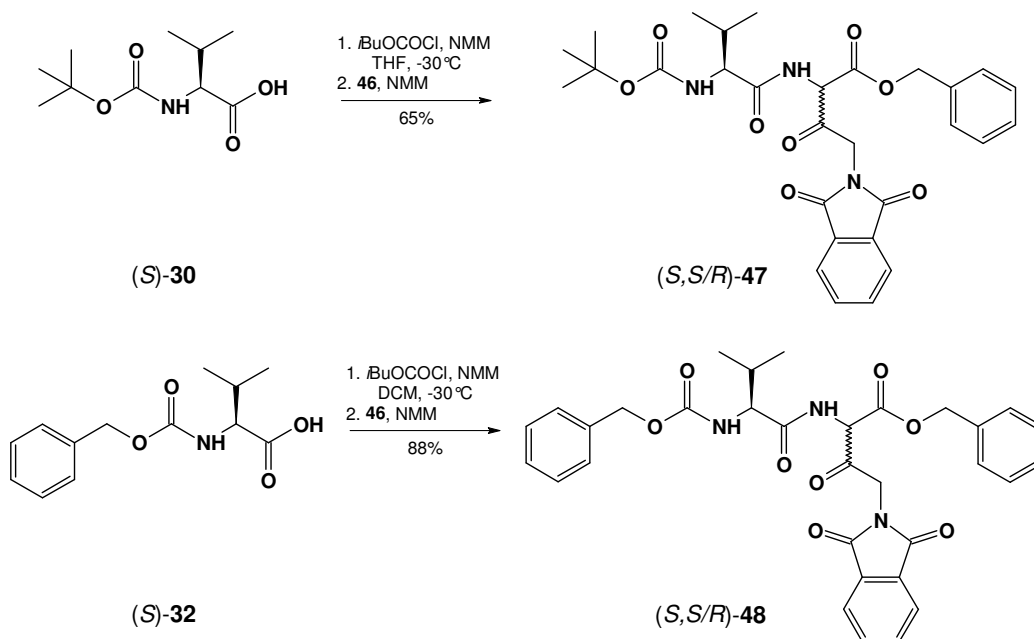
Das Ketoamin **46** wurde ähnlich wie **29** hergestellt (Schema 85). Dank verminderter Löslichkeit durch die Phthalimidogruppe konnte aber diese Substanz aus wässriger Lösung kristallisiert werden.

Experimenteller Teil



Schema 85: Darstellung des Ketoamins **46**.

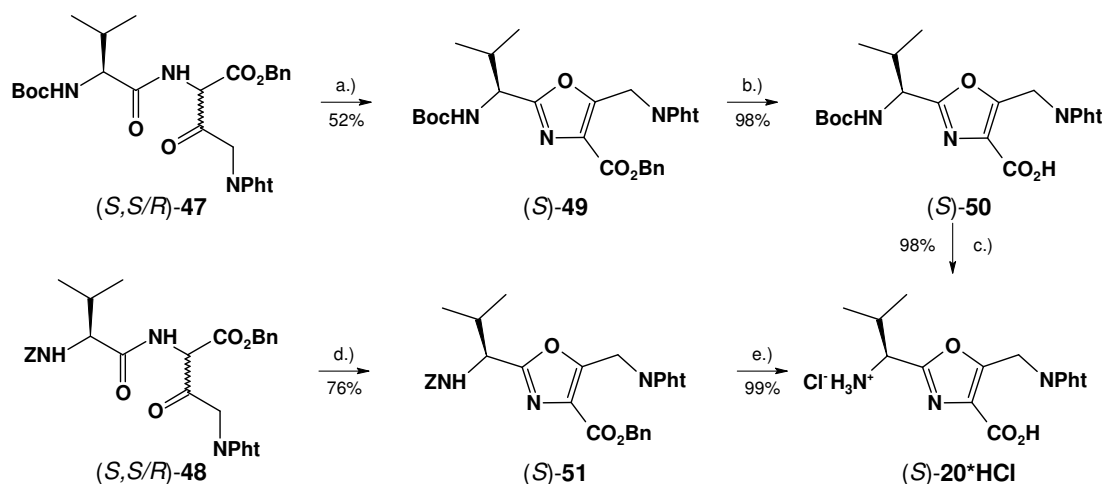
Die Peptidkopplung von (*S*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonylvalin und (*S*)-*N*-Benzyloxycarbonylvalin mit **46** durch Aktivierung mit Chlorameisensäureisobutylester ergab die entsprechenden Ketoamide **47** bzw. **48** mit guten Ausbeuten (Schema 86).



Schema 86: Darstellung der Ketoamide **47** und **48**.

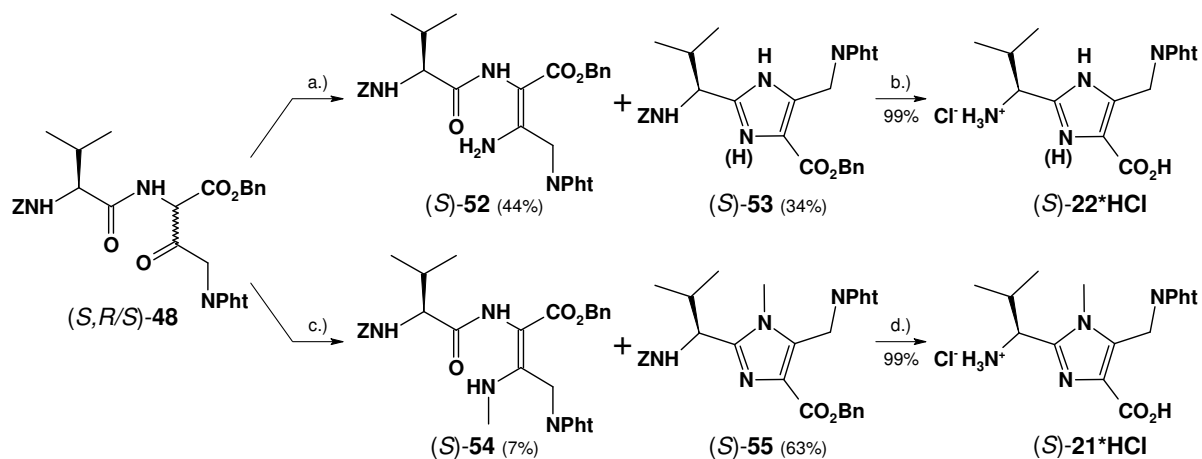
Die Darstellung der entsprechenden Oxazole gelang aus beiden Dipeptiden mit PPh₃, C₂Cl₆ und Triethylamin in Dichlormethan (Schema 87). Allerdings wurden bei Raumtemperatur extrem lange Reaktionszeiten von bis zu 2 Wochen benötigt, um die Produkte **49** bzw. **51** mit einer ausreichenden Ausbeute zu erhalten. Das Boc-geschützte Imidazol **49** wurde in zwei Schritten durch Hydrierung und anschließender Behandlung mit HCl entschützt, während der Oxazolbenzylester **51** durch Hydrierung in Anwesenheit von Salzsäure zur freien Oxazolcarbonsäure **20** umgesetzt wurde.

Experimenteller Teil



Schema 87: a.) C₂Cl₆, PPh₃, Et₃N, DCM, RT; b.) H₂/Pd(C), MeOH, 0.1 MPa, RT; c.) HCl/EtOAc, RT; d.) C₂Cl₆, PPh₃, Et₃N, DCM, RT; e.) H₂/Pd(C), MeOH, HCl/H₂O, RT.

Die Imidazoldipeptide **53** und **55** wurden aus dem Ketoamid **48** mit Ammoniak bzw. mit Methylamin und Trifluoressigsäure unter Wasserabtrennung in siedendem Xylol hergestellt (Schema 88). Als Nebenprodukte wurden auch die Enamine **52** und **54** isoliert, die auch in weiteren Versuchen (Refluxieren mit TFA oder TsOH in Xylol) nicht zu den Imidazolen umgesetzt werden konnten. Die Entschützung der Imidazole erfolgte durch katalytische Hydrierung im Sauren.



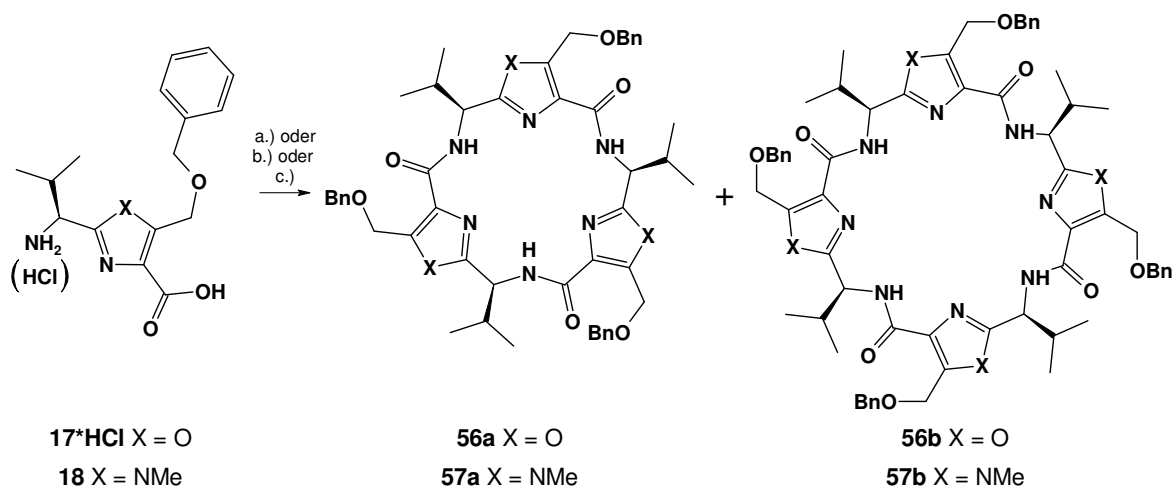
Schema 88: a.) NH₃/MeOH, Xylol, Δ; b.) H₂/Pd(OH)₂/C, MeOH, HCl/H₂O, RT, 0.10 MPa; c.) MeNH₂/EtOH, Xylol, Δ; d.) H₂/Pd(OH)₂/C, MeOH, HCl/H₂O, RT, 0.10 MPa.

Experimenteller Teil

5.2. Synthese C_3 -symmetrischer Hydroxymethyl- und Chlormethylplattformen

Die Darstellung der Makrocyclen erfolgte in einer sogenannten Eintopfreaktion mit Carbonsäureaktivierung und anschließender Cyclooligomerisation. Um die Bildung linearer Oligomere möglichst zu unterdrücken, wurde die Reaktion unter Hochverdünnung und mit Hilfe von Peptidkopplungsreagenzien mittlerer Aktivität durchgeführt. Durch Selbstkondensation der linearen Trimere und Tetramere entstehen die entsprechenden C_3 - bzw. C_4 -symmetrischen Makrocyclopeptide. Höhere cyclische Analoge aus ähnlichen Monomeren sind in der Literatur nicht beschrieben.

Im Falle des Oxazolmonomers **17** wurden mehrere Peptidkopplungsreagenzien ausprobiert (Tabelle 1). Mit FDPP in Acetonitril als Lösungsmittel wurde die beste Gesamtausbeute, aber die niedrigste Trimer-Tetramer-Selektivität erzielt. Trimer **56a** und Tetramer **56b** wurden durch Säulenchromatographie getrennt und isoliert. Mit DPPA in Acetonitril entstand nur das Cyclohexapeptid, aber die Ausbeute wurde noch geringer. Mit PyBOP in DMF konnte die höchste Ausbeute an dem C_3 -Cyclopeptid erreicht werden. Mit Hilfe von PyBOP wurden aus der Aminosäure **18** die Makrocyclen **57a** und **57b** hergestellt (Schema 89).



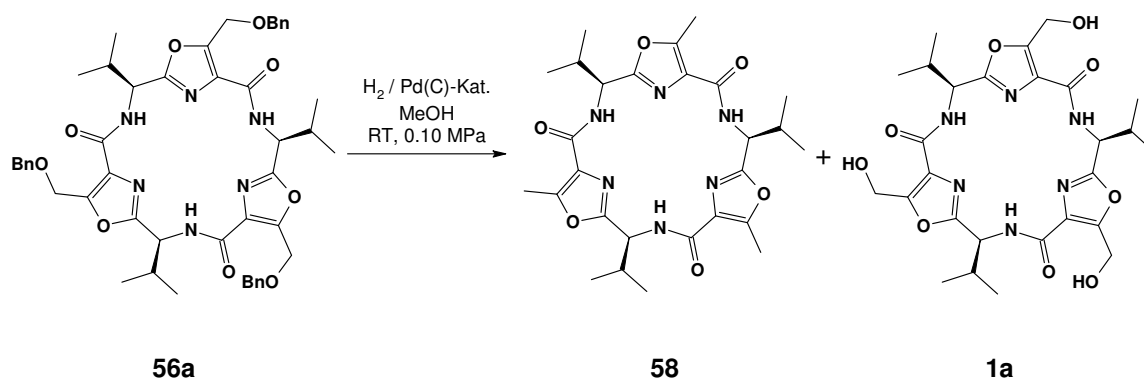
Schema 89: Darstellung der Benzyloxymethylplattformen. a.) PyBOP, DIPEA, DMF, RT; b.) FDPP, DIPEA, MeCN, RT; c.) DPPA, DIPEA, MeCN, RT.

Experimenteller Teil

Monomer	Peptidkopplungsreagenz	Solvens	Ausbeute	
			Trimer [%]	Tetramer [%]
17	FDPP	MeCN	34.9	25.1
	DPPA	MeCN	24.1	-
	PyBOP	DMF	39.1	12.5
18	PyBOP	DMF	21.3	8.5
20	PyBOP	DMF	31.6	11.2
21	PyBOP	DMF	51.3	7.6
22	PyBOP	DMF	40.0	-

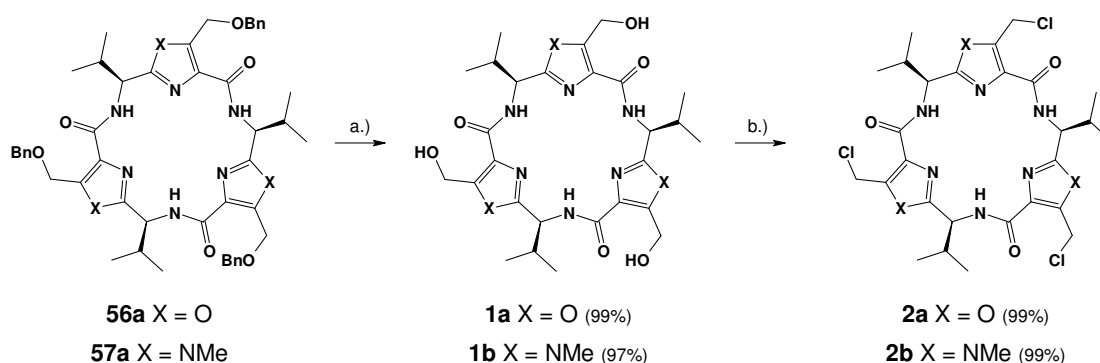
Tabelle 1: Produktausbeuten der Makrocyclisierung (Reaktionsbedingungen: [Monomer] = 0.04 M; 1.5 Äq. Peptidkopplungsreagenz, 9 Äq. DIPEA, RT, 72 h).

Zur Gewinnung der tripodalen Hydroxymethylplattform **1a** wurde **56a** einer katalytischen Hydrierung unterworfen. In Methanol, Ethanol oder Tetrahydrofuran mit Pd-Katalysator auf Aktivkohle erfolgte die Spaltung beider CH₂-O Bindungen und ein Produktgemisch bestehend aus den Plattformen **1a** und **58** wurde erzeugt (Schema 90).



Schema 90: Hydrierungsprodukte der Plattform **56a**.

Während unter gleichen Bedingungen in Ethylacetat **56a** nicht reagierte, lief die Debenzylierung in Dichlormethan binnen einer Stunde selektiv und vollständig zu **1a** ab. Sogar nach einer Verlängerung der Reaktionszeit auf 8 Stunden konnten keine deoxygenierte Produkte mittels ESI-MS detektiert werden. Zudem war es möglich, die dreiwertigen Alkohole **1a** und **1b** mit Thionylchlorid in die entsprechenden Trihalogenide **2a** bzw. **2b** quantitativ umzuwandeln (Schema 91).



Schema 91: a.) H₂/Pd(C), DCM, 0.1 MPa, RT; b.) SOCl₂, CHCl₃, RT.

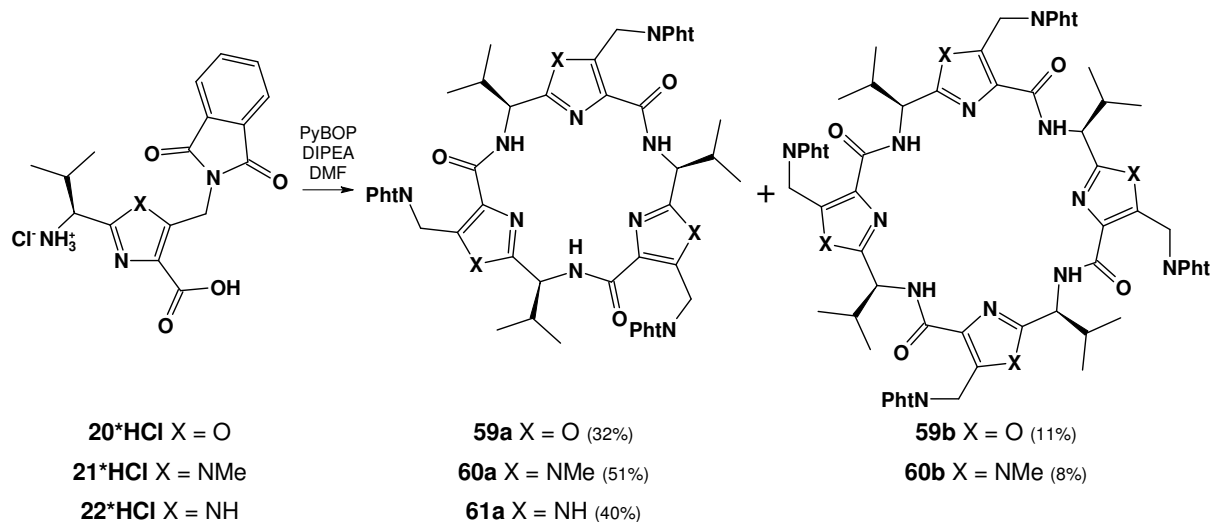
Experimenteller Teil

Die tripodalen Makrocyclen **1a**, **1b**, **2a** und **2b** repräsentieren eine neue Klasse chiraler Plattformen, die durch O- oder N-Alkylierungsreaktionen leicht zu Liganden für Gastmoleküle oder Ionen weiterverwendet werden können.

Experimenteller Teil

5.3. Synthese C₃-symmetrischer Aminomethylplattformen

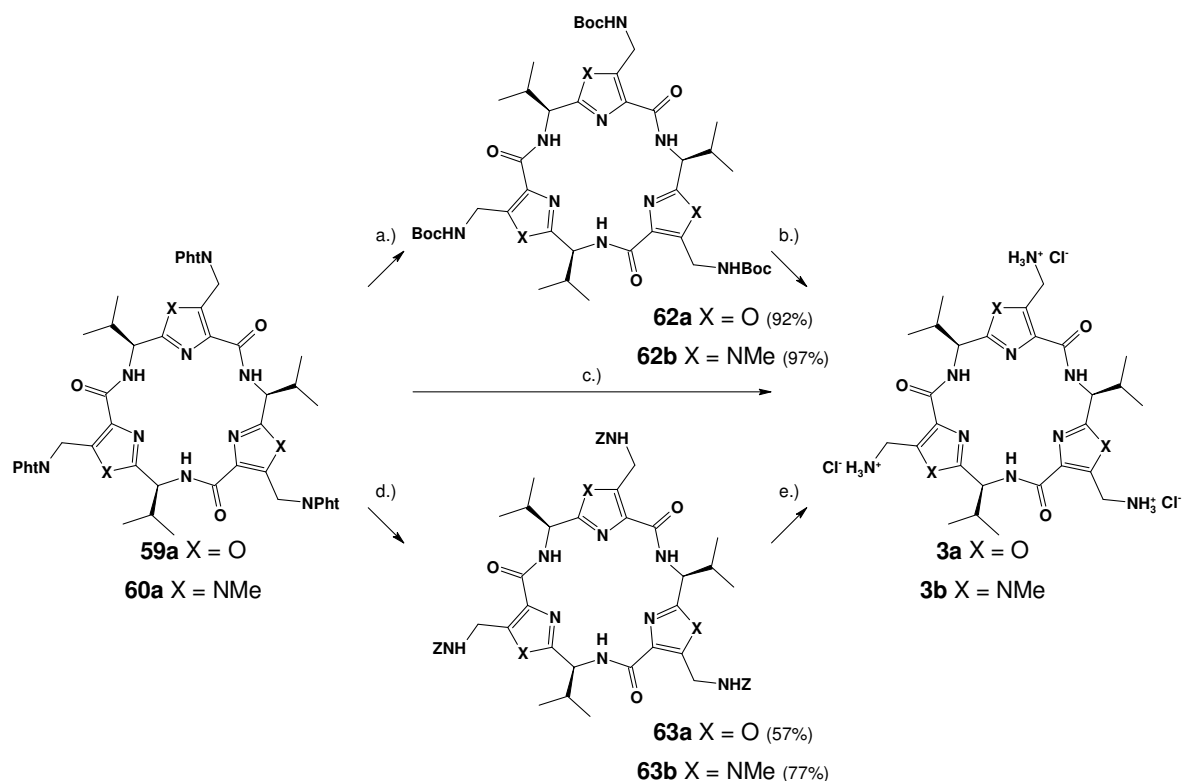
Eintopfmakrolactamisierung der Monomere **20–22** mit PyBOP ergab die entsprechenden Plattformen mit mittleren Ausbeuten. Im Falle der Plattformsynthese ausgehend von **22** konnte nur das Cyclotrimer **61a** isoliert werden (Schema 92).



Schema 92: Darstellung der Phthalimidomethylplattformen.

Zur Entfernung der Seitenkettenschutzgruppen und Isolierung der reinen Aminomethylplattformen wurden drei unterschiedliche Reaktionswege ausgearbeitet (Schema 93). Im ersten wurden die Phthalimidogruppen durch Hydrazinolyse abgespalten und die Triaminoplattformen durch Filtration und Extraktion vom Spaltungsprodukt (Phthalylhydrazid) befreit. Die Plattformen **3a** und **3b** konnten aus der wässrigen Phase nur mit relativ schlechten Ausbeuten und unbefriedigender Reinheit isoliert werden. Daher wurden jeweils zwei alternative Wege mit Schutzgruppenaustausch und anschließender Entschützung ausgearbeitet. Die so erhaltenen dreifach Boc- bzw. Z-geschützten Plattformen ließen sich durch Säulenchromatographie leicht vom Phthalylhydrazid abtrennen. Die tripodalen Aminomethylplattformen **3a** und **3b** wurden einerseits aus den entsprechenden Makrocyclen **63a** und **63b** durch katalytische Hydrierung, andererseits aus **62a** bzw. **62b** mit nichtwässrigem Chlorwasserstoff hergestellt. In Bezug auf Gesamtausbeute bewies sich die letztere Alternative als am günstigsten.

Experimenteller Teil



Schema 93: a.) 1. $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, DCM-THF-EtOH, RT, 2. Boc_2O , RT; b.) HCl/EtOAc , RT; c.) 1. $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, DCM-THF-EtOH, RT, 2. $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$; d.) 1. $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, DCM-THF-EtOH, RT, 2. Z-Cl , Et_3N , DCM, RT; e.) $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{C})$, MeOH, $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$.

Die tripodalen Aminomethylplattformen **3a** und **3b** repräsentieren eine neue Klasse chiraler Makrocyclen rigider Konformation. Durch die drei Aminogruppen als Verankerungsstellen lassen sich weitere Strukturelemente leicht in das Molekül einführen. Ähnlich zu den Plattformen **1a**, **1b**, **2a** und **2b** ist ihre Anwendung als zentrale Bausteine für künstliche Rezeptoren, Containermoleküle oder Metallliganden vorstellbar.

Experimenteller Teil

5.4. Modellierung der Struktur der trifunktionalisierten Plattformen

Die dreidimensionale Struktur der Makrocyclen **1a-b**, **2a-b** und **3a-b** wurde durch DFT Optimierung auf B3LYP/3-21G* Niveau berechnet. Die Plattformmoleküle nehmen in der Gasphase eine Sekundärstruktur perfekter C_3 -Symmetrie ein, wobei die Azolringe nicht koplanar sondern zueinander leicht angewinkelt liegen. In dieser schalenförmigen Konformation befinden sich die drei Azolringe auf einer Kegelmantelfläche, wobei sich die nichtbindenden Elektronenpaare der inneren Stickstoffatome der Azoleinheiten und auch die N-H-Bindungen der Amid-Gruppen im Grundgerüst zur Spitze dieses virtuellen Kegels richten. Die drei Isopropylgruppen sind auf der konvexen Seite der Makrocyclenoberfläche zu finden und sie zeigen von der Hauptachse leicht nach außen geneigt in axiale Richtung. Bei den Plattformen **1a**, **1b**, **3a** und **3b** ist in einem aprotischen Medium eine Konformation bevorzugt, bei der die Hydroxymethyl- bzw. die Aminomethylgruppen mit dem Sauerstoffatom der benachbarten Amidgruppe eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung eingehen. In der energetisch günstigsten Konformation befinden sich alle drei N-H...O=C- bzw. O-H...O=C-Wasserstoffbrückenbindungen auf der konkaven Seite der Plattform. Die wichtigsten Strukturparameter der energieärmsten Konformere sind in der Tabelle 2 verglichen.

		<i>X = OH</i>		<i>X = Cl</i>		<i>X = NH₂</i>	
		1a	1b	2a	2b	3a	3b
Bindungslängen [Å]	<i>C4-CO</i>	1.465	1.462	1.473	1.470	1.468	1.463
	<i>C=O</i>	1.261	1.264	1.251	1.254	1.256	1.259
	<i>CO-NH</i>	1.354	1.356	1.360	1.365	1.360	1.363
	<i>N-H</i>	1.020	1.021	1.020	1.020	1.020	1.020
	<i>NH-CH</i>	1.468	1.467	1.467	1.467	1.467	1.466
	<i>CH-C2</i>	1.499	1.508	1.498	1.507	1.498	1.508
	Wasserstoffbrücke <i>CO...X</i>	1.711	1.661	-	-	1.953	2.121
Diederwinkel [°]	<i>C5-C4-CO-NH</i>	176.9	177.2	179.1	174.7	175.6	180.1
	<i>C4-CO-NH-CH</i>	172.0	172.6	170.7	170.2	171.9	171.2
	<i>CO-NH-CH-C2</i>	-140.3	-125.4	-140.5	-120.9	-139.7	-121.2
	<i>H-N-C_α-H</i>	145.3	160.9	144.4	162.8	145.0	161.2
	<i>NH-CH-C2-Y1</i>	161.0	143.6	160.2	139.4	161.8	145.1
	<i>C4-C5-CH₂-X</i>	37.6	38.4	114.4	112.8	49.8	69.7
Kegelwinkel [°]	ϕ	138.8	113.8	135.7	104.1	140.1	112.6

Tabelle 2: Berechnete Strukturparameter der C_3 -symmetrischen Plattformen (B3LYP/3-21G*).

Bei den Plattformen **2a** und **2b** gibt es keine Präorganisation der Chlormethylgruppen. Die entsprechenden Bindungslängen und Bindungswinkel besitzen sehr ähnliche Werte für alle Makrocyclen. Dagegen unterscheidet sich die Konformation der Oxazol- und N-

Experimenteller Teil

Methylimidazolanaloga signifikant. Während die Abweichung der Oxazole **1a**, **2a** und **3a** von der Referenzebene orthogonal zur C_3 -Hauptachse relativ gering ist, zeigen die N-Methylimidazole **1b**, **2b** und **3b** eine stärker ausgewölbte Konformation, was durch den Vergleich der Abbildungen 3 und 4 leicht ersichtlich wird.

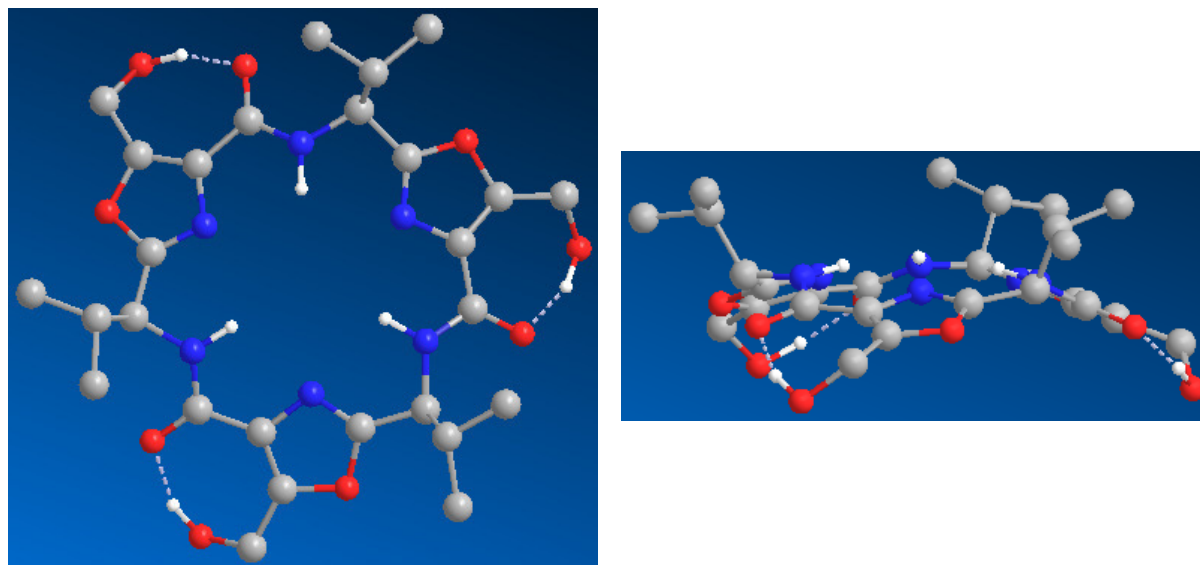


Abbildung 3: Optimierte Struktur der Oxazolplattform **1a** nach B3LYP/3-21G*. Für eine bessere Übersicht sind nicht alle Wasserstoffatome abgebildet.

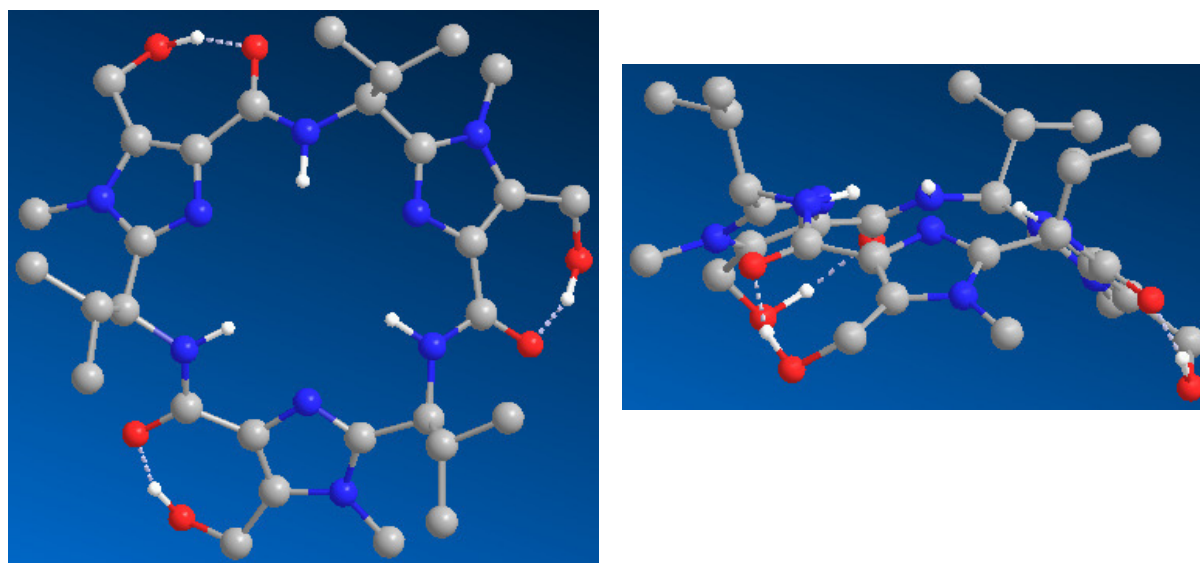


Abbildung 4: Optimierte Struktur der N-Methylimidazolplattform **1b** nach B3LYP/3-21G*. Für eine bessere Übersicht sind nicht alle Wasserstoffatome abgebildet.

Die Abweichung des σ -Skeletts von der Koplanarität lässt sich durch die Diederwinkel CO-NH- C_α H-C2 bzw. H-N_{amid}- C_α -H sowie durch den Kegelwinkel quantitativ beschreiben. Der Kegelwinkel ϕ wird durch die drei Azolringe definiert und wird aus dem Winkel α zwischen der Hauptachse und dem Normalvektor eines Azolrings berechnet:

Experimenteller Teil

$$\alpha = \arccos \frac{\vec{n}_{Azol} \vec{v}_{Hauptachse}}{|\vec{n}_{Azol}| |\vec{v}_{Hauptachse}|} \quad \phi = 2(90 - \alpha)$$

Bei einer perfekten Koplanarität betragen sowohl beide Diederwinkel als auch der Kegelwinkel 180°. Die Berechneten **H-N_{amid}-C_α-H** Torsionswinkel sind in gutem Einklang mit den gemessenen ³*J*(N_{amid}**H-C_αH**)-Kopplungskonstanten der entsprechenden ¹H-NMR-Spektren (Tabelle 3). Die Kernresonanzspektren von den Triaminoplattformen **3a** und **3b** wurden in MeOH-d₄ vermessen, aber der langsame H-D-Austausch machte es möglich, die vicinalen Kopplungskonstanten zu bestimmen.

Plattform	³ <i>J</i> ^{H,H} [Hz]	Torsionswinkel [°] berechnet nach			
		Karplus ²¹⁰	Barfield ²¹¹	Ramachandran ²¹²	B3LYP/3-21G*
1a	7.8	147 (11)	145 (38)	152	145.3
1b	9.5	162	157 (28)	180	160.9
2a	7.9	148 (9)	146 (37)	153	144.4
2b	9.1	158	154 (30)	167	162.8
3a	7.9	148 (9)	146 (37)	153	145.0
3b	9.4	161	156 (28)	175	161.2

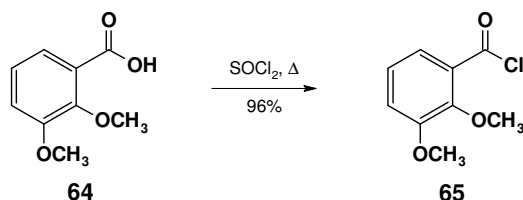
Tabelle 3: Berechnete H-N_{amid}-C_α-H Diederwinkel nach QM und NMR.

Experimenteller Teil

5.5. Synthese und Untersuchung eines chiralen Triscatechol-Derivats

5.5.1. Synthese

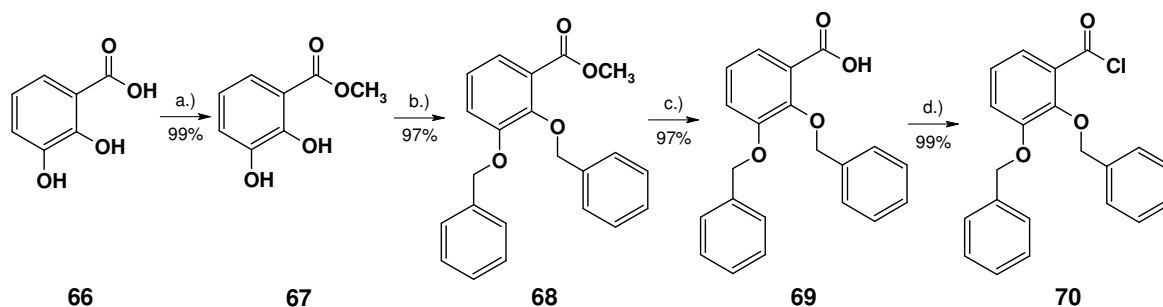
Der chirale Triscatechol-Ligand **13** (siehe Schema 26) wurde aus zwei Modulen, der tripodalen Aminomethyloxazol-Plattform **3a** und drei Catecholseitenarmen aufgebaut. Der Bindungsarm wurde in der Form zweier Acylierungsmittel, als 2,3-Dimethoxybenzoylchlorid und als 2,3-Bis(benzyloxy)benzoylchlorid hergestellt. Das Säurechlorid **65** wurde ausgehend von 2,3-Dimethoxybenzoesäure in einem einzigen Schritt gewonnen (Schema 94). Die Umsetzung von 2,3-Dimethoxybenzoesäure mit 1.3-2.6 Äquivalenten Thionylchlorid in Chloroform als Lösungsmittel ergab sogar nach mehrstündigem Kochen bei Rückflusstemperatur nur eine geringfügige Umsetzung (nach ^1H -NMR-Kontrolle) zum Säurechlorid. Dagegen ergab die Behandlung mit reinem Thionylchlorid (ca. 15.0 Äq.) bei Siedetemperatur das Produkt **65** nach einer Stunde.



Schema 94: Darstellung von 2,3-Dimethoxybenzoylchlorid.

Der andere Rezeptorarm **70** bedarf zwar einer längeren Darstellung, sollte aber in der späteren Arbeit den Vorteil schaffen, dass die Entfernung der Benzylschutzgruppen schonender und einfacher durchzuführen ist (Schema 95). Dazu wurde zunächst 2,3-Dihydroxybenzoesäure in Methanol durch Zugabe von Thionylchlorid verestert und der Methylester **67** anschließend mit Benzylchlorid und Kaliumcarbonat in DMF als Lösungsmittel in 2,3-Bis(benzyloxy)benzoesäuremethylester (**68**) übergeführt.¹⁹⁴ Der Ester **68** wurde dann durch Erwärmen mit Natronlauge in einem Methanol-Wasser-Gemisch verseift und nach Ansäuern konnte 2,3-Bis(benzyloxy)benzoesäure (**69**) gewonnen werden.¹⁹⁵ Bei allen Syntheseschritten waren zusätzliche Reinigungen nicht nötig. Das Säurechlorid **70** wurde aus der Carbonsäure **69** in reinem Thionylchlorid ohne Lösungsmittel hergestellt.

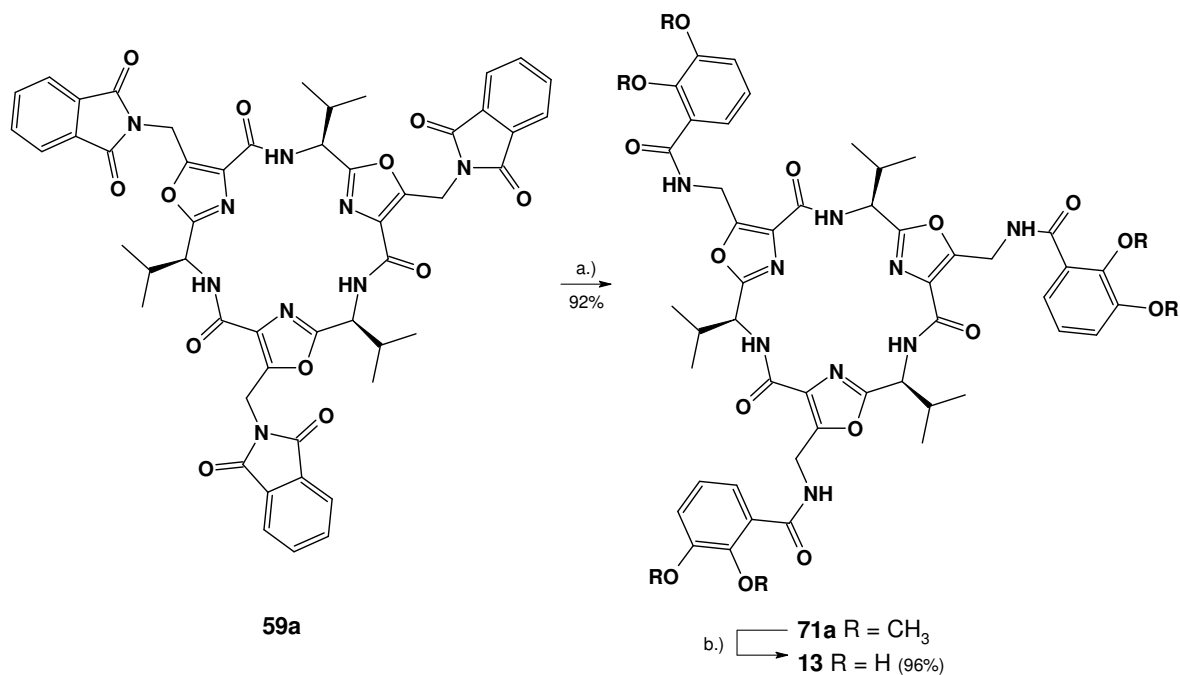
Experimenteller Teil



Schema 95: Darstellung von 2,3-Bis(benzyloxy)benzoylchlorid. **a.)** MeOH, SOCl₂, 20°C; **b.)** BnCl, K₂CO₃, DMF, 150°C; **c.)** 1. NaOH, MeOH-H₂O 4:1, Δ; 2. HCl/H₂O; **d.)** SOCl₂, Δ.

Als nächstes wurden beide Rezeptorarme an die Aminomethylplattform **3a** gekoppelt. Im ersten Versuch wurde **3a** in wasserfreiem Dichlormethan mit dem Säurechlorid **65** und Triethylamin bei Raumtemperatur gerührt. Nach 12 Stunden Reaktionszeit und Aufreinigung durch Säulenchromatographie konnte das Hexamethoxytriamid **71a** mit einer Ausbeute von 58% isoliert werden.

Da die Darstellung des isolierten Triamins **3a** nach der Hydrazinolyse von **59a** entweder die umständliche wässrige Aufarbeitung oder den aufwendigen und komplizierten Weg mit Schutzgruppenaustausch und anschließender Chromatographie bedarf, wurde auch versucht, die Einführung der Catecholatbindungsarme in einer Eintopfreaktion mit der Entfernung der Phthalimidoschutzgruppen vorzunehmen. In einem zweiten Experiment wurde die Plattform **59a** zunächst mit Hydrazinmonohydrat behandelt. Anschließend wurden das Lösemittel und der Hydrazinüberschuss im Vakuum entfernt und der feste Rückstand in Dichlormethan mit dem Säurechlorid **65** und Triethylamin versetzt. Diese Änderung in der Synthese hat die Gewinnung des geschützten Liganden **71a** mit einer Gesamtausbeute von 92% ermöglicht und auch den Zeitaufwand verkürzt. Allerdings wurden hierbei als weitere Nebenprodukte niedriger Polarität noch N,N'-Bis(2,3-dimethoxybenzoyl)hydrazin und 2-(2,3-Dimethoxybenzoyl)-3-H-2,3-dihydrophthalazin-1,4-dion isoliert. Die Demethylierung des Makrocyclus **71a** erfolgte unter Einwirkung von Bortribromid in Dichlormethan, so dass der Ligand **13** mit einer Ausbeute von 96% isoliert werden konnte.

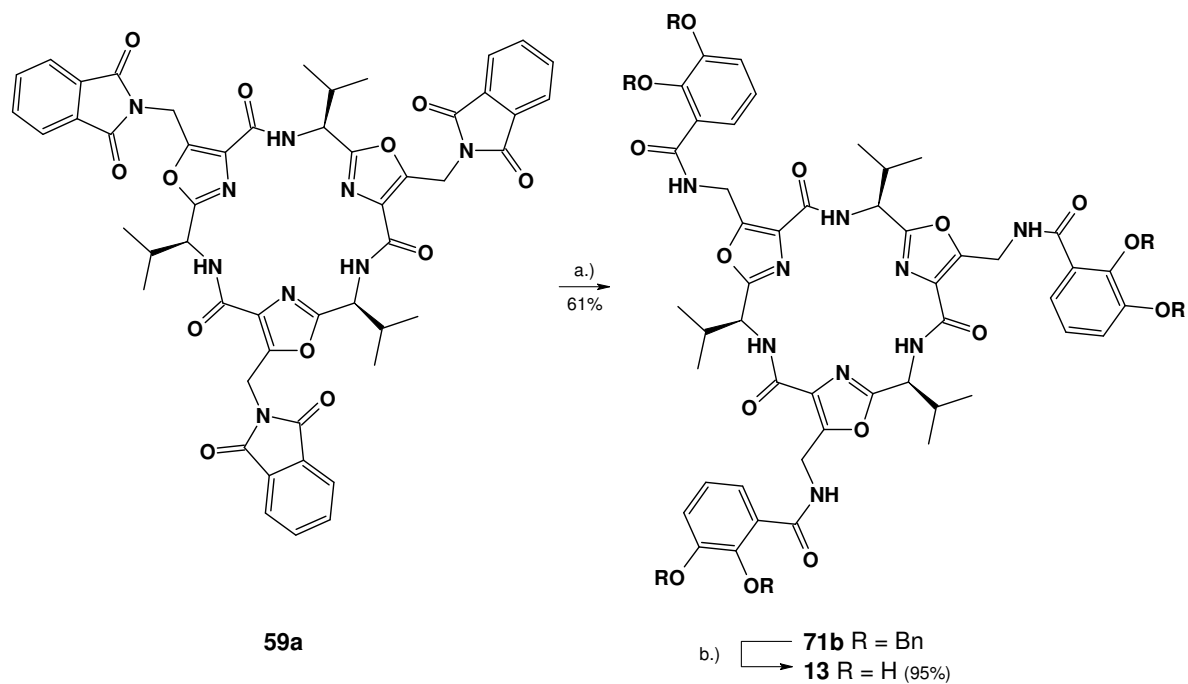


Schema 96: a.) N₂H₄·H₂O, THF-DCM-EtOH, RT; b.) **65**, Et₃N, DCM, RT; c.) 1. BBr₃, DCM, RT; 2. MeOH.

Auf diesem Weg wurde auch die Synthese von **13** mit dem Rezeptorarm **70** durchgeführt (Schema 97). Die dreifache Hydrazinolyse und Acylierung verlief analog und **71b** wurde mit 61% Ausbeute hergestellt. Die Hydrierung von **71b** mit Palladium(II)hydroxid-Katalysator in Methanol unter atmosphärischem Druck ergab nach wenigen Stunden den Ligand **13**.

Das ¹H-NMR-Spektrum von **13** in MeOH-d₄ bestätigt eine perfekte C₃-Symmetrie, genau wie es bei **71a** und **71b** der Fall ist. Die Absorptionsspektren von **71a** und **71b** in Dichlormethan weisen ebenso bei 296 nm ($\epsilon = 8160 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ bzw. $8570 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) eine $\pi\text{-}\pi^*$ Bande auf. Zu diesem Maximum gehört ein positiver Cotton-Effekt bei 250 nm ($\Delta\epsilon = 8.6 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ bzw. $10.1 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) im CD-Spektrum (Abbildung 5). Die kleinen Werte der molaren Elliptizität deuten auf frei rotierende Bindungsarme ohne Präorganisation hin. Im CD-Spektrum von **13** (0.10/0.02 M TRIS/HCl-Puffer, MeOH-H₂O 1:9, pH = 8.95) sind drei Cotton-Effekte bei 218 nm (negativ), 250 nm (positiv) und bei 292 nm (negativ) zu beobachten. Die Größe der gemessenen molaren Elliptizitäten schließt die Bildung einer Struktur mit fixierten Bindungsarmen durch intramolekulare Wasserstoffbrücken in diesem Lösungsmittel aus.

Experimenteller Teil



Schema 97: a.) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, THF-DCM-EtOH, RT; b.) **70**, Et_3N , DCM, RT; c.) $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, MeOH, 0.1 MPa, RT.

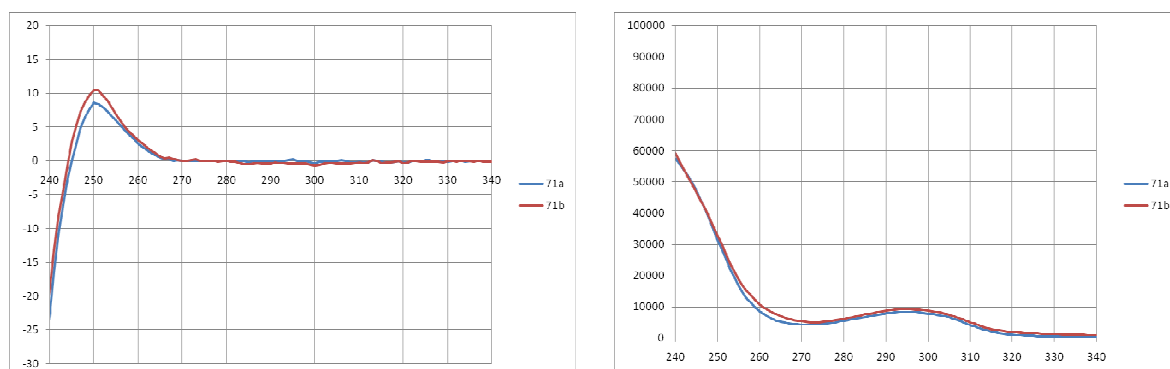


Abbildung 5: Vergleich der CD- und UV-Absorptionsspektren von **71a** ($c = 2.77 \cdot 10^{-5}$ M in DCM, $l = 1$ cm) und **71b** ($c = 2.25 \cdot 10^{-5}$ M in DCM, $l = 1$ cm); links: $Y(X) = \Delta\epsilon(\lambda)$ $[\text{l mol}^{-1} \text{cm}^{-1} / \text{nm}]$; rechts: $Y(X) = \epsilon(\lambda)$ $[\text{l mol}^{-1} \text{cm}^{-1} / \text{nm}]$.

Experimenteller Teil

5.5.2. Untersuchung der Komplexbildung mittels Massenspektrometrie

Der Ligand **13** wurde zunächst mittels Massenspektrometrie auf die Bildung von Komplexen mit Übergangsmetallen geprüft. Hierbei wurden Lösungen gleicher Konzentration an Metall und Ligand ($5 \cdot 10^{-5}$ M) mit NaOH als Base (10^{-2} M) in MeOH-H₂O durch ESI-Massenspektrometrie vermessen. Es wurden dreiwertige Metallsalze von Al(III), Ga(III), In(III), Fe(III), Ru(III), Rh(III), Cr(III), Sc(III), Y(III) und La(III) sowie vierwertige Metallverbindungen von Ti(IV), Zr(IV), Ge(IV) und Sn(IV) untersucht. Die gefundenen Signale höchster Intensität sind in den Tabellen 4 und 5 zusammengefasst. Bei Ruthenium, Rhodium, Chrom und Lanthan, sowie bei Zirkonium und Zinn konnten keine Signale detektiert werden, die auf eine Komplexbildung hindeuteten. Bei den anderen Metallen waren im positiven Modus die Na-Ion-Addukte der allgemeinen Formel $[L^{6-} + M^{n+} + (8-n) Na^+]^{2+}$ und $[L^{6-} + M^{n+} + (7-n) Na^+]^+$ zu sehen. Das doppelt geladene Signal besaß immer die höchste Intensität. Im negativen Modus waren in der Regel allein die Signale für das doppelt negativ geladene Molekülion $[L^{6-} + M^{n+} + (4-n) H^+]^{2-}$ zu beobachten. Dabei verhielten sich aber Sc(III) und In(III) atypisch, da Signale einer Molmasse um 1.0 D kleiner erfasst wurden. Dies weist darauf hin, dass bei der negativen Ionisation der Ligand bzw. der Komplex ein Elektron zum Radikal-Anion verliert. Die Intensität und das Verhältnis von Signal zum Rauschen im positiven Modus sind wesentlich geringer als im negativen Modus, was mit der mehrfachen negativen Ladung der Komplex-Molekülionen zu erklären ist.

Metall	Metallverbindung		ESI-MS neg.				ESI-MS pos.		
			ber.:	gef.:	Intensität		ber.:	gef.:	Intensität
Al (III)	AlCl ₃ *6H ₂ O	$[L^{6-} + Al^{3+} + H^+]^{2-}$	507.6470	507.6451	300	$[L^{6-} + Al^{3+} + 5Na^+]^{2+}$	564.6164	564.6153	60
Ga (III)	GaCl ₃	$[L^{6-} + Ga^{3+} + H^+]^{2-}$	528.6190	528.6145	210	$[L^{6-} + Ga^{3+} + 5Na^+]^{2+}$	585.5885	585.5890	95
In (III)	InCl ₃ *4H ₂ O	$[L^{5-} + In^{3+}]^{2-}$	551.1043	551.1034	35	$[L^{6-} + In^{3+} + 5Na^+]^{2+}$	608.0738	608.0776	5
Fe (III)	FeCl ₃ *6H ₂ O	$[L^{6-} + Fe^{3+} + H^+]^{2-}$	522.1237	522.1254	250	$[L^{6-} + Fe^{3+} + 5Na^+]^{2+}$	579.0932	579.0946	45
Ru (III)	RuCl ₃	$[L^{6-} + Ru^{3+} + H^+]^{2-}$	545.1079	-		$[L^{6-} + Ru^{3+} + 5Na^+]^{2+}$	602.0784	-	
Rh (III)	RhCl ₃	$[L^{6-} + Rh^{3+} + H^+]^{2-}$	545.6084	-		$[L^{6-} + Rh^{3+} + 5Na^+]^{2+}$	602.5790	-	
Cr (III)	CrCl ₃ *6H ₂ O	$[L^{6-} + Cr^{3+} + H^+]^{2-}$	520.1259	-		$[L^{6-} + Cr^{3+} + 5Na^+]^{2+}$	577.0965	-	
Sc (III)	ScCl ₃	$[L^{5-} + Sc^{3+}]^{2-}$	516.1303	516.1269	510	$[L^{6-} + Sc^{3+} + 5Na^+]^{2+}$	573.6036	573.6030	110
Y (III)	YCl ₃ *6H ₂ O	$[L^{6-} + Y^{3+} + H^+]^{2-}$	538.6091	538.6026	40	$[L^{6-} + Y^{3+} + 5Na^+]^{2+}$	595.5786	595.5786	35
La (III)	LaCl ₃ *7H ₂ O	$[L^{6-} + La^{3+} + H^+]^{2-}$	563.6094	-		$[L^{6-} + La^{3+} + 5Na^+]^{2+}$	620.5794	-	

Tabelle 4: Metallkomplexe von **13** mit dreiwertigen Metallen (Messlösungen: $[13] = [M^{3+}] = 5.0 \cdot 10^{-5}$ M, $[NaOH] = 1.0 \cdot 10^{-2}$ M, MeOH-H₂O 1/1).

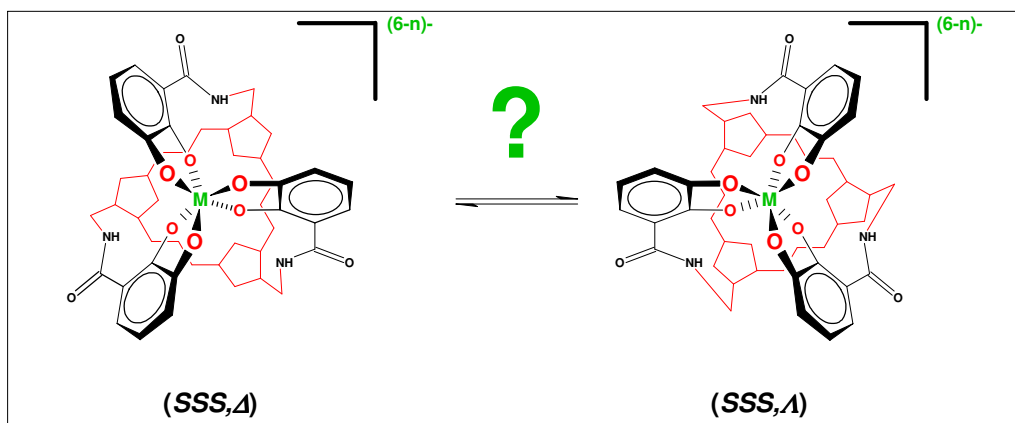
Metall	Metallverbindung		ESI-MS neg.				ESI-MS pos.		
			ber.:	gef.:	Intensität		ber.:	gef.:	Intensität
Ti (IV)	Ti(<i>i</i> -OPr) ₄	$[L^{6-} + Ti^{4+}]^{2-}$	517.6266	517.6244	125	$[L^{6-} + Ti^{4+} + 4Na^+]^{2+}$	563.6050	563.6066	20
Zr (IV)	ZrCl ₄	$[L^{6-} + Zr^{4+}]^{2-}$	538.6047	538.6024	5	$[L^{6-} + Zr^{4+} + 4Na^+]^{2+}$	584.5831	-	
Ge (IV)	Ge(OMe) ₄	$[L^{6-} + Ge^{4+}]^{2-}$	530.6135	530.6111	360	$[L^{6-} + Ge^{4+} + 4Na^+]^{2+}$	576.5920	576.5937	120
Sn (IV)	SnCl ₄	$[L^{6-} + Sn^{4+}]^{2-}$	553.6040	-		$[L^{6-} + Sn^{4+} + 4Na^+]^{2+}$	599.5824	-	

Tabelle 5: Metallkomplexe von **13** mit vierwertigen Metallen (Messlösungen: $[13] = [M^{4+}] = 5.0 \cdot 10^{-5}$ M, $[NaOH] = 1.0 \cdot 10^{-2}$ M, MeOH-H₂O 1/1).

Experimenteller Teil

5.5.3. Untersuchung der Komplexbildung mittels UV/VIS- und CD-Spektrophotometrie

In der weiteren Arbeit wurde die Komplexbildung von **13** mittels UV/VIS- und CD-Spektrophotometrie¹⁹⁶ untersucht. Der Circular dichroismus bietet die Möglichkeit, die Stereoselektivität am Metallzentrum nachzuweisen.



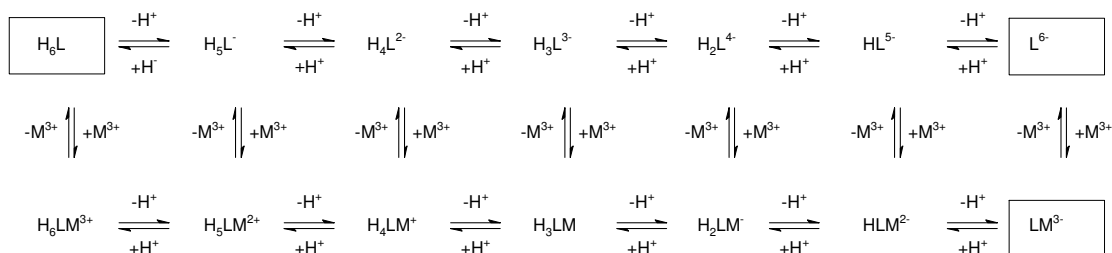
Schema 98: Mögliche diastereomere Konformationen der oktaedrischen Metallkomplexe von **13**.

Alle Messungen wurden in einem Methanol-Wasser-Gemisch konstanter Zusammensetzung (10:90) bei 20°C durchgeführt. Als Puffer wurde zunächst TRIS mit einer Konzentration von 0.10 M verwendet, was aber die UV- und CD-Spektrenaufnahmen des freien Liganden nicht reproduzierbar machte. Dies kann dadurch erklärt werden, dass der Ligand im betreffenden pH-Bereich zwischen 10.3 und 10.8 wahrscheinlich einen pK_a -Wert aufweist. Nachdem der pH-Wert der Messlösung mittels Zugabe von Salzsäure (TRIS-HCl 5:1) auf 8.95 ± 0.05 erniedrigt wurde, konnte dieses Problem behoben werden. Um sich ein Bild von der Komplexbildungsgeschwindigkeit zu verschaffen, wurden zunächst Kinetikmessungen mit einem Ligand/Metall-Verhältnis von 1:1.5 durchgeführt. Um eine Aussage über die Stöchiometrie der gebildeten Komplexe treffen zu können, wurden Job-Plot-Analysen durchgeführt. Anschließend wurden automatisierte, diskontinuierliche Titrations mit konstanter Ligandenkonzentration vorgenommen, um die Bindungskonstanten der Komplexe mit unterschiedlichen Metallionen zu ermitteln.

Experimenteller Teil

Chemisches Verhalten von **13** in wässriger Lösung

Liganden des Triscatecholol-Typs weisen ein komplexes Verhalten in wässriger Lösung auf. Der Ligand **13** verfügt über sechs deprotonierbare Phenol-OH Gruppen. In wässriger Lösung liegt ein Gleichgewicht zwischen den unterschiedlich protonierten Formen vor. In Anwesenheit von Metallionen können theoretisch in allen Protonierungszuständen die entsprechenden 1:1-Komplexe gebildet werden. Komplexe höherer Stöchiometrie werden hierbei nicht betrachtet. Die Komplexe unterschiedlicher Protonenanzahl stellen wiederum eine Gleichgewichtskette dar (Schema 99).



Schema 99: Schematische Darstellung eines Triscatecholol/ M^{3+} -Gleichgewichtssystems in wässr. Lösung.

Das Gleichgewicht zwischen den Spezies der Proton-Ligand bzw. Proton-Ligand-Metall Systeme wird durch die Protonierungskonstanten des freien Liganden ($K_1^{HL} \dots K_6^{HL}$) bzw. die des Metallkomplexes ($K_1^{HLM} \dots K_6^{HLM}$) beschrieben.

$$K_n^{HL} = \frac{[H_n L]}{[H_{n-1} L][H]} \quad \beta_n^{HL} = \prod_{i=1}^n K_i^{HL} \quad (1a)$$

$$K_n^{HLM} = \frac{[H_n LM]}{[H_{n-1} LM][H]} \quad \beta_n^{HLM} = \prod_{i=1}^n K_i^{HLM} \quad (1b)$$

Die Stabilität des Komplexes lässt sich mit der protonenabhängigen Bindungskonstante (β_{116}) bzw. mit der protonenunabhängigen Bindungskonstante (β_{110}) darstellen.

$$\beta_{116}^{MLH} = \frac{[LM][H]^6}{[M][H_6 L]} \quad (2a) \quad \beta_{110}^{MLH} = \frac{[LM]}{[M][L]} \quad (2b)$$

Zur Bestimmung der Stabilitätskonstante werden die Konzentrationen des freien Metalls-, des Liganden sowie die des Komplexes benötigt. Die Komplexkonzentration lässt sich spektrophotometrisch ermitteln, wenn der Komplex eine charakteristische Bande, wie z.B. eine Ligand-Metall-Chargetransferbande aufweist. Die freien Metall- und Ligandkonzentrationen sind aus den Massengleichgewichtsgleichungen (3a) und (3b) zu berechnen.

$$[M]_{tot} = \frac{[LM]}{\alpha_0^{HLM}} \quad (3a) \quad [L]_{tot} = \frac{[L]}{\alpha_0^{HL}} + \frac{[LM]}{\alpha_0^{HLM}} \quad (3b)$$

Experimenteller Teil

Die benötigten Ringbom-Koeffizienten¹⁹⁷ können aus den Protonierungskonstanten des Liganden und den des Komplexes berechnet werden.

$$\alpha_n^{HL} = \frac{\beta_n^{HL} [H]^n}{\sum_{i=0}^6 \beta_i^{HL} [H]^i} \quad \beta_n^{HL} = \prod_{i=0}^n K_i^{HL} \quad (4a)$$

$$\alpha_n^{HLM} = \frac{\beta_n^{HLM} [H]^n}{\sum_{i=0}^6 \beta_i^{HLM} [H]^i} \quad \beta_n^{HLM} = \prod_{i=0}^n K_i^{HLM} \quad (4b)$$

Für diese Methode bedarf es also zusätzlicher potentiometrischer Titrations zur Bestimmung der pK_a -Werte für den Liganden sowie für den Komplex. Die Affinität des Liganden zu Metallen lässt sich aber auch durch die vereinfachte virtuelle Bindungskonstante charakterisieren, indem das Säure-Base-Gleichgewicht in die Bildungskonstante miteinbezogen wird. Dabei wird angenommen, dass der freie Ligand ausschließlich in vollständig deprotonierter Form vorliegt und die Konkurrenz von Wassermolekülen und Hydroxidionen für das Metall vernachlässigbar ist. Diese Annäherung kann eine Aussage über die Selektivität des Liganden gegenüber unterschiedlichen Metallen bei einem bestimmten und konstanten pH-Wert ergeben.

$$K_{virt}^{LM} = \frac{[LM]}{([L]_{tot} - [LM])([M]_{tot} - [LM])} = \frac{c_{LM}}{c_L * c_M} \quad (5)$$

Bei Titrationsversuchen wird bei konstanter Ligandenkonzentration das Metall/Ligand-Verhältnis geändert, was im Molekülspektrum zu Änderungen wie Bandenverschiebungen bzw. Intensitätsänderungen führt. Der Datensatz für eine UV- bzw. CD-Titration lässt sich somit als Skalarfunktion der Wellenlänge (λ) und des Metall/Ligand-Molverhältnisses ($X = [M]_{tot} / [L]_{tot}$) darstellen:

$$A(\lambda; X) = l * c * \epsilon^{beob.}(\lambda; X) \quad (6a)$$

$$\Theta(\lambda; X) = R * l * c * \Delta \epsilon^{beob.}(\lambda; X) \quad (6b)$$

Das beobachtete Molekülspektrum setzt sich aus den partiellen Beiträgen der (zwei) photoaktiven Komponenten zusammen:

$$A(\lambda; X) = l [c_L(X) \epsilon_L(\lambda) + c_{LM}(X) \epsilon_{LM}(\lambda)] \quad (7a)$$

$$\Theta(\lambda; X) = R * l * [c_L(X) \Delta \epsilon_L(\lambda) + c_{LM}(X) \Delta \epsilon_{LM}(\lambda)] \quad (7b)$$

Wobei die Konstante $R = 32.98 \text{ deg/l}$ und die Definition $\Delta \epsilon = \epsilon_L - \epsilon_R$ angenommen werden.

Betrachtet man die Komplexbildungsreaktion: $L + M \rightleftharpoons LM$ mit einer virtuellen Bindungskonstante von K , dann sind die einzelnen photoaktiven Spezies in den folgenden Konzentrationen in Lösung vorhanden:

Experimenteller Teil

$$c_L = [L]_{tot} * (1 - p) \quad (8a)$$

$$c_{LM} = [L]_{tot} * p \quad (8b)$$

$$c_M = [M]_{tot} - [L]_{tot} * p = [L]_{tot} * (X - p) \quad (8c)$$

Der Konversionsgrad p des Liganden zum Komplex kann durch Auflösung von Gleichung (5) berechnet werden:

$$p = \frac{1}{2[L]_{tot}} \left\{ \frac{1}{K} + [L]_{tot} (1 + X) - \sqrt{\left(\frac{1}{K} + [L]_{tot} (1 + X) \right)^2 - 4[L]_{tot}^2 X} \right\} \quad (9)$$

Setzt man (9) in (7a) oder (7b) für eine bestimmte Wellenlänge ein, dann ergeben sich die exakten Formeln für die UV-Absorption- und CD-Titrationskurven:

$$Y^\lambda = \varepsilon_{beob.}^\lambda(X) = \varepsilon_L^\lambda + \frac{\varepsilon_{ML}^\lambda - \varepsilon_L^\lambda}{2[L]_{tot}} \left\{ \frac{1}{K} + [L]_{tot} (1 + X) - \sqrt{\left(\frac{1}{K} + [L]_{tot} (1 + X) \right)^2 - 4[L]_{tot}^2 X} \right\} \quad (10a)$$

$$Y^\lambda = \Delta\varepsilon_{beob.}^\lambda(X) = \Delta\varepsilon_L^\lambda + \frac{\Delta\varepsilon_{ML}^\lambda - \Delta\varepsilon_L^\lambda}{2[L]_{tot}} \left\{ \frac{1}{K} + [L]_{tot} (1 + X) - \sqrt{\left(\frac{1}{K} + [L]_{tot} (1 + X) \right)^2 - 4[L]_{tot}^2 X} \right\} \quad (10b)$$

Aus dem gemessenen Y^λ -X Datensatz werden durch nichtlineare Regression K_{UV}^λ , ε_L^λ und $\Delta\varepsilon_{max}^\lambda = \varepsilon_{LM}^\lambda - \varepsilon_L^\lambda$ bzw. K_{CD}^λ , $\Delta\varepsilon_L^\lambda$ und $\Delta\Delta\varepsilon_{max}^\lambda = \Delta\varepsilon_{LM}^\lambda - \Delta\varepsilon_L^\lambda$ für eine Wellenlänge bestimmt. Neben der lokalen Analyse des Experiments bei einer bestimmten Wellenlänge, behandelt die globale Analyse des Datensatzes gleichzeitig Titrationskurven für mehrere Wellenlängen bzw. für jede einzelne Wellenlänge innerhalb eines Spektrumintervalls.

Handelt es sich um die Bildung zweier diastereomerer Komplexe aus einem chiralen Ligand L_S mit einem Metallion M nach der Reaktionsgleichung: $L_S + M \rightleftharpoons L_S M_\Delta + L_S M_\Lambda$, so ergibt sich die gemessene Bildungskonstante als Summe der Bildungskonstanten der einzelnen Diastereomere.

$$K = K_{S\Delta} + K_{S\Lambda} \quad (11)$$

Für die maximale Extinktionsänderung und die maximale Elliptizitätsänderung gelten:

$$\Delta\varepsilon_{max}^\lambda = \varepsilon_{ML}^\lambda - \varepsilon_L^\lambda = \frac{K_{S\Delta} \varepsilon_{S\Delta}^\lambda + K_{S\Lambda} \varepsilon_{S\Lambda}^\lambda}{K_{S\Delta} + K_{S\Lambda}} - \varepsilon_L^\lambda \quad (12a)$$

$$\Delta\Delta\varepsilon_{max}^\lambda = \Delta\varepsilon_{ML}^\lambda - \Delta\varepsilon_L^\lambda = \frac{K_{S\Delta} \Delta\varepsilon_{S\Delta}^\lambda + K_{S\Lambda} \Delta\varepsilon_{S\Lambda}^\lambda}{K_{S\Delta} + K_{S\Lambda}} - \Delta\varepsilon_L^\lambda \quad (12b)$$

Allerdings lässt sich alleine auf Grund von CD-spektrophotometrischen Messungen keine quantitative Aussage über das Ausmaß der Diastereoselektivität (de) treffen.

$$de = \frac{[L_S M_\Delta] - [L_S M_\Lambda]}{[L_S M_\Delta] + [L_S M_\Lambda]} = \frac{K_{S\Delta} - K_{S\Lambda}}{K_{S\Delta} + K_{S\Lambda}} \quad (13)$$

Experimenteller Teil

Ergebnisse mit Gallium(III)

Der Ligand wurde zunächst mit Ga(III)-Ionen untersucht. Kinetikmessungen ergaben, dass zwischen **13** und Ga(III) bei Raumtemperatur und sogar bei 0°C eine extrem schnelle Komplexbildung erfolgt, die mit der Scan-Geschwindigkeit des Spektrophotometers nicht zu verfolgen ist. Die Job-Plot Analyse des **13**-GaCl₃ Systems weist eindeutig auf eine 1:1-Komplexbildung hin. Sowohl die Absolutwerte der UV-Absorption, als auch die der Elliptizität weisen scharfe Maxima bei einem Ligand/Metall-Verhältnis von 1:1 auf (Abbildung 6).

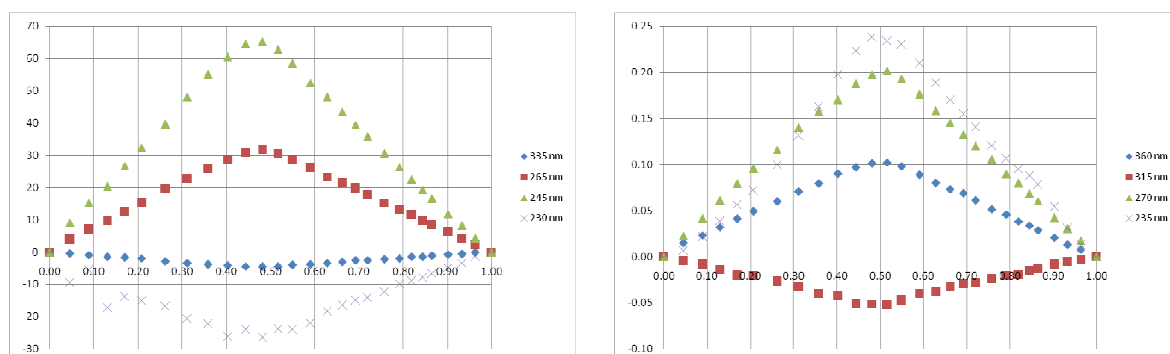


Abbildung 6: Job-Plot Analyse von **13** mit GaCl₃ ($c = 3.00 \cdot 10^{-5}$ M, 0.10 M TRIS, 0.02 M HCl in H₂O-MeOH 90/10); links: $Y(X) = \theta(X) - \theta(0) - \{\theta(1) - \theta(0)\}X$ <mDeg> gegen $X = \frac{[GaCl_3]}{[GaCl_3] + [13]}$; rechts: $Y(X) = A(X) - A(0) - \{A(1) - A(0)\}X$ gegen $X = \frac{[GaCl_3]}{[GaCl_3] + [13]}$.

Bei der Titration mit GaCl₃ ergaben sich wesentliche Änderungen sowohl im CD- als auch im UV-Spektrum (Abbildung 7). Das UV-Spektrum von **13** zeigt ein Maximum bei 222 nm ($\epsilon = 129000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), eine Schulter bei 250 nm ($\epsilon = 55500 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) und ein zweites Absorptionsmaximum bei 332 nm ($\epsilon = 16750 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), die den Absorptionen des Dihydroxybenzamid-Chromophors zuzuordnen sind. Die Cotton-Effekte im CD-Spektrum sind in der Umgebung der Absorptionsmaxima zu finden. Bei der Zugabe von Galliumchlorid ist eine fast lineare bathochrome Verschiebung sämtlicher Absorptionsbanden zu beobachten (Abbildung 8). Ab einem Äquivalent sind keine wesentlichen Änderungen mehr zu sehen, nach 1.33-1.50 Äquivalenten ändert sich das Spektrum praktisch nicht mehr.

Experimenteller Teil

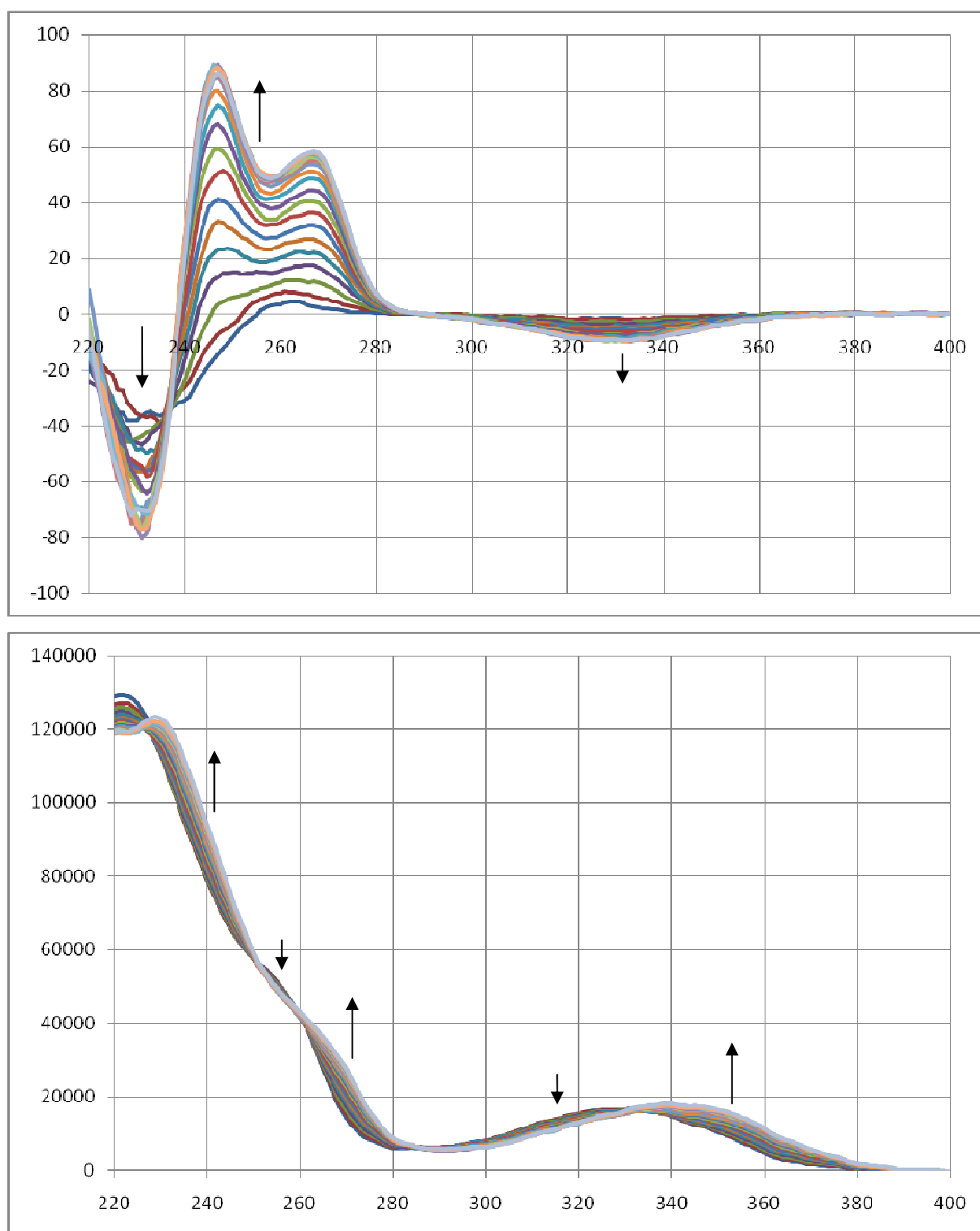


Abbildung 7: Titration von **13** mit GaCl_3 ($c = 2.00 \cdot 10^{-5}$ M, 0.10 M TRIS, 0.02 M HCl in H_2O -MeOH 90/10);
oben: $Y(X) = \Delta\epsilon(\lambda)$ $\langle \text{mol}^{-1} \text{cm}^2 / \text{nm} \rangle$; unten: $Y(X) = \epsilon(\lambda)$ $\langle \text{mol}^{-1} \text{cm}^2 / \text{nm} \rangle$.

Experimenteller Teil

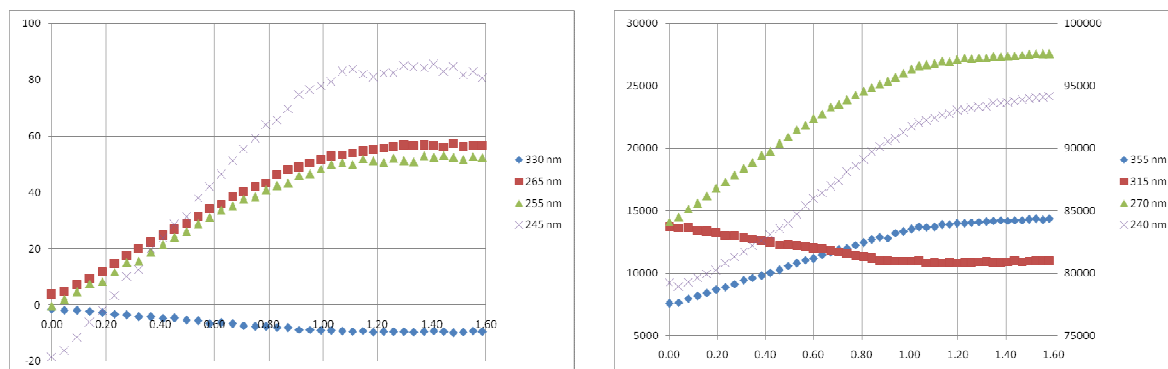


Abbildung 8: CD- und UV-Titrationskurven von **13** mit GaCl_3 bei unterschiedlichen Wellenlängen ($c = 2,00 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $0,10 \text{ M TRIS}$, $0,02 \text{ M HCl}$ in $\text{H}_2\text{O-MeOH } 90/10$); links: $Y(X) = \Delta\epsilon(X) \text{ [M}^{-1}\text{cm}^{-1}]$ gegen $X = [\text{GaCl}_3]/[\text{13}]$; rechts: $Y(X) = \epsilon(X) \text{ [M}^{-1}\text{cm}^{-1}]$ gegen $X = [\text{GaCl}_3]/[\text{13}]$.

Das Spektrum des 1:1-Komplexes hat Absorptionsmaxima bei 230 nm ($\epsilon = 123300 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), 260 nm ($\epsilon = 43030 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) und 339 nm ($\epsilon = 18100 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$). Der gebildete Komplex ist farblos, es sind im sichtbaren Bereich keine Absorptionsbanden zu sehen. Durch die Komplexbildung erfolgt im CD-Spektrum eine starke Änderung. Bei 332 nm erscheint ein neuer negativer Cotton-Effekt ($\Delta\epsilon = -9,5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), der im freien Ligand nicht vorhanden war. Die Banden bei 267 nm ($\Delta\epsilon = +58,2 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) und 247 nm ($\epsilon = +86,0 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) erhöhen sich stark. Diese stellen wahrscheinlich einen excitongekoppelten Cotton-Effekt, induziert durch die räumliche Nähe der Catecholatbindungsarme in der chiralen Umgebung des oktaedrisch koordinierten Ga^{3+} -Ions, dar. Die immens hohen Werte der molaren Elliptizitäten deuten hierbei auf eine hoch diastereoselektive Komplexbildung hin. Ein zweiter negativer Cotton-Effekt ist bei 232 nm ($\Delta\epsilon = -70,5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) zu sehen. Die ermittelten virtuellen Bindungskonstanten für unterschiedliche Wellenlängen sind in der Tabelle 6 zusammengefasst.

Methode	Wellenlänge $\lambda \text{ [nm]}$	Bindungskonstante $K \text{ [M}^{-1}]$	$\Delta K \text{ [M}^{-1}]$	Bindungsenthalpie $-\Delta G^0 \text{ [kJ/mol]}$	R^2
CD	325	14526784	9100021	40,9	0,99262
	270	4403337	392487	37,9	0,99953
	265	3807530	368546	37,6	0,99937
	260	4492065	540778	38,0	0,99916
	255	8191123	1705865	39,5	0,99854
	250	20094234	7570773	41,7	0,99811
	245	50189758	34539969	44,0	0,9978
	233	1481389	852523	35,2	0,95924
UV	355	1245916	226986	34,8	0,99729
	273	3781946	760616	37,5	0,99809
	270	2642129	277699	36,7	0,99935
	268	1580014	212785	35,4	0,99891
	240	509029	190679	32,6	0,98596

Tabelle 6: Gemessene virtuelle Bindungskonstanten für $[\text{13} \cdot \text{Ga}]^{3-}$ aus CD- und UV-Titrationsen

Experimenteller Teil

Aus der Tabelle ist es ersichtlich, dass die Bestimmung der Bindungskonstanten durch CD- und UV-Titrations mit einem relativ hohen Fehler belastet ist. Abhängig von der Wellenlänge weisen die Werte eine Schwankung von bis zu zwei Zehnerpotenzen auf. In dem Wellenlängenbereich zwischen 260 und 280 nm dagegen stimmen die Bindungskonstanten aus den CD- und UV-Messungen relativ gut überein und der relative Fehler der Bindungskonstanten bleibt unter 10%. Damit lässt sich sagen, dass **13** mit GaCl₃ unter den Bedingungen der Messung eine Bindungskonstante zwischen $K_{CD}(270-263 \text{ nm}) = 3.95 \pm 0.28 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ und $K_{UV}(273-266 \text{ nm}) = 1.95 \pm 0.20 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ aufweist und die freie Bindungsenthalpie somit etwa 36-37 kJmol⁻¹ beträgt.

Um Informationen über die Stereinduktion des Liganden zu erhalten, wurden DFT-Rechnungen mit den beiden Diastereomeren (*SSS,A* und *SSS,Δ*) von [**13**·Ga]³⁻ durchgeführt. Abhängig vom Basissatz ergeben sich bei Single-Point-Rechnungen nach Vorooptimierung um 82 – 88 kJmol⁻¹ höhere Endenergien für die (*SSS,Δ*)-Konfiguration, was auf eine sehr hohe Diastereoselektivität ($K > 10^{14}$ bei 293 K) hinweist (Tabelle 7). Angenommen, dass sich die Hydratisierungsenthalpien für die beiden Diastereomere nicht signifikant, d.h. weniger als 60 kJmol⁻¹, unterscheiden, ist auch in Lösung eine ausgeprägte Stereodifferenzierung (mind. 17 kJmol⁻¹ für Δ > 99.8% bei 293 K) am Metallzentrum vorstellbar.

Konfiguration	Methode	Basissatz (C,H,N,O)	Basissatz (Ga)	Verfahren	Endenergie [au]	ΔE [kcal/mol]	ΔE [kJ/mol]
<i>A</i>	B3LYP	LanL2MB	LanL2MB	Optimierung	-3434.6014127		
<i>Δ</i>	B3LYP	LanL2MB	LanL2MB	Optimierung	-3434.5743959	17.0	71.0
<i>A</i>	B3LYP	LanL2DZ	LanL2DZ	Single Point	-3479.1026528		
<i>Δ</i>	B3LYP	LanL2DZ	LanL2DZ	Single Point	-3479.0692926	20.9	87.6
<i>A</i>	B3LYP	6-31G**	6-31G**	Single Point	-5400.5085381		
<i>Δ</i>	B3LYP	6-31G**	6-31G**	Single Point	-5400.4771954	19.7	82.3
<i>A</i>	B3LYP	6-31G*	6-31G*	Optimierung	-5400.5954672		
<i>Δ</i>	B3LYP	6-31G*	6-31G*	Optimierung	-5400.5745478	13.1	55.0
<i>A</i>	B3LYP	3-21G*	3-21G*	Optimierung	-5374.2663454		
<i>Δ</i>	B3LYP	3-21G*	3-21G*	Optimierung	-5374.2417909	15.4	64.5

Tabelle 7: DFT-Energien für (*SSS,A*)- und (*SSS,Δ*)-[**13**·Ga]³⁻.

Experimenteller Teil

Ergebnisse mit Aluminium(III)

Kinetikuntersuchungen ergaben, dass **13** mit Al(III)-Ionen einen labilen, farblosen Komplex bildet, der im Einklang mit der ESI-HRMS Messungen und der Job-Plot-Titration eine 1:1-Stöchiometrie aufweist.

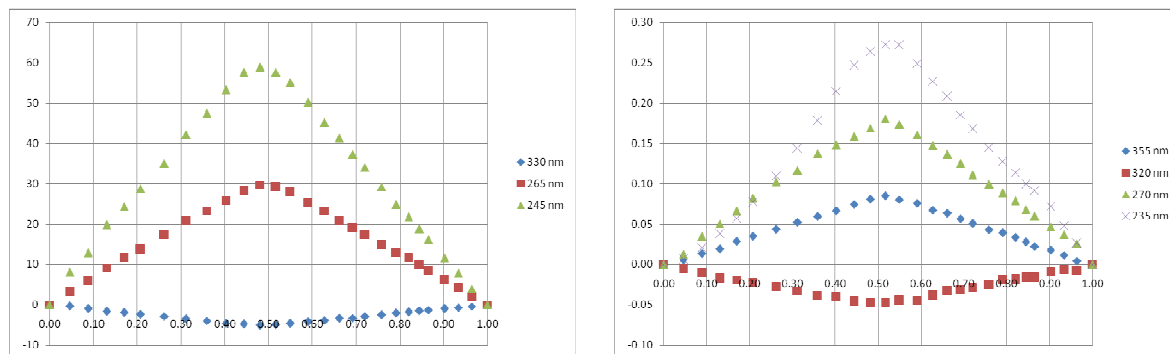


Abbildung 9: Job-Plot Analyse von **13** mit AlCl_3 ($c = 3.00 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, 0.10 M TRIS, 0.02 M HCl in H_2O -MeOH 90/10); links: $Y(X) = \Theta(X) - \Theta(0) - \{\Theta(1) - \Theta(0)\}X$ <mDeg> gegen $X = [\text{AlCl}_3] / ([\text{AlCl}_3] + [\mathbf{13}])$; rechts: $Y(X) = A(X) - A(0) - \{A(1) - A(0)\}X$ gegen $X = [\text{AlCl}_3] / ([\text{AlCl}_3] + [\mathbf{13}])$.

Das CD-Spektrum des Al(III)-Komplexes weist die gleichen Banden mit ähnlichen Intensitäten [329 nm ($-10.2 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$); 266 nm ($+60.0 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$); 246 nm ($+91.5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$); 232 nm ($-69.4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)] und Vorzeichen, wie der entsprechende Ga(III)-Komplex auf. Im UV-Absorptionsspektrum sind bathochrome Verschiebungen sämtlicher Signale um etwa 7-9 nm zu beobachten. Für die Bindungskonstanten mit AlCl_3 ergaben sich folgende Werte: $K_{\text{CD}}(269\text{-}262 \text{ nm}) = 9.62 \pm 2.93 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ und $K_{\text{UV}}(273\text{-}266 \text{ nm}) = 1.36 \pm 0.39 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$.

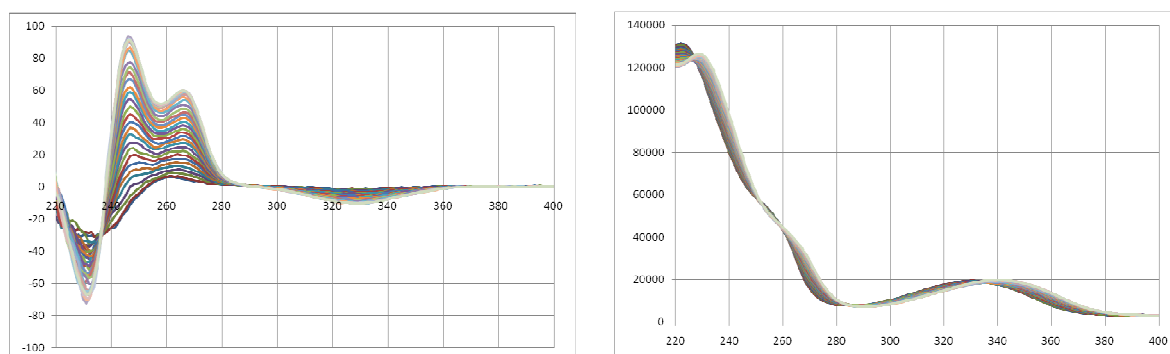


Abbildung 10: Titration von **13** mit AlCl_3 ($c = 2.00 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, 0.10 M TRIS, 0.02 M HCl in H_2O -MeOH 90/10); links: $Y(X) = \Delta\epsilon(\lambda)$ < $\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}/\text{nm}$ >; rechts: $Y(X) = \epsilon(\lambda)$ < $\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}/\text{nm}$ >.

Experimenteller Teil

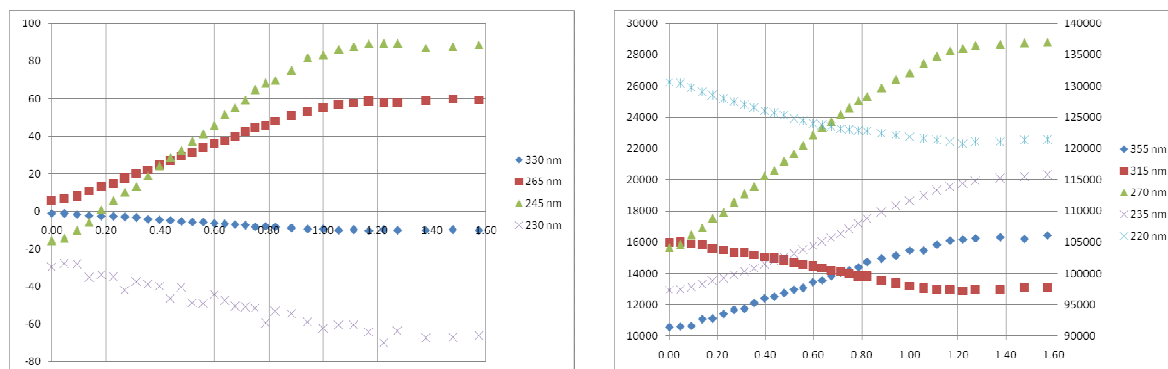


Abbildung 11: CD- und UV-Titrationskurven von **13** mit AlCl_3 bei unterschiedlichen Wellenlängen ($c = 2,00 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $0,10 \text{ M TRIS}$, $0,02 \text{ M HCl}$ in $\text{H}_2\text{O-MeOH } 90/10$); links: $Y(X) = \Delta\theta(X) \text{ } \langle \text{l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1} \rangle$ gegen $X = [\text{AlCl}_3]/[\text{13}]$; rechts: $Y(X) = \varepsilon(X) \text{ } \langle \text{l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1} \rangle$ gegen $X = [\text{AlCl}_3]/[\text{13}]$.

QM-Rechnungen ergaben, dass auch beim Aluminium-Komplex die Λ -Konfiguration um $63\text{--}73 \text{ kJ mol}^{-1}$ gegenüber der Δ -Konfiguration bevorzugt ist.

Ergebnisse mit Indium(III)

Im Vergleich zum Aluminium(III) und Gallium(III) bildet der Ligand **13** mit Indium(III)-Ionen wesentlich langsamer einen 1:1-Komplex. Bei einem Metall/Ligand-Molverhältnis von 1.5:1 werden 95% der maximalen Änderung im UV-Spektrum (270 nm) bei Raumtemperatur erst nach 45 Minuten erreicht. Dagegen wird im CD-Spektrum in dieser Zeit weniger als 80% der Intensitätszunahme vervollständigt. Diese Art der Nichtlinearität zwischen den UV- und CD-Kinetikkurven weist darauf hin, dass nicht nur die Komplexbildung, sondern auch die Annahme der Gleichgewichtskonformation im Komplex ein kinetisch langsamer Prozess ist. Die signifikante Änderung der UV-Kinetikkurven bei der Erhöhung der Temperatur von 20°C auf 40°C ließ vermuten, dass es sich um eine relativ schwache Affinität von dem Ligand zu Indium(III)-Ionen handelt. Das CD- und das UV-Spektrum von **13** mit In(III) weist die gleiche Charakteristik auf, wie man sie bei Ga(III) bzw. Al(III) findet. Aus Titrationsversuchen ergaben sich die folgenden Bindungskonstanten: $K_{\text{CD}}(270\text{--}263 \text{ nm}) = 1,26 \pm 0,10 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ und $K_{\text{UV}}(273\text{--}266 \text{ nm}) = 1,10 \pm 0,10 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$.

Experimenteller Teil

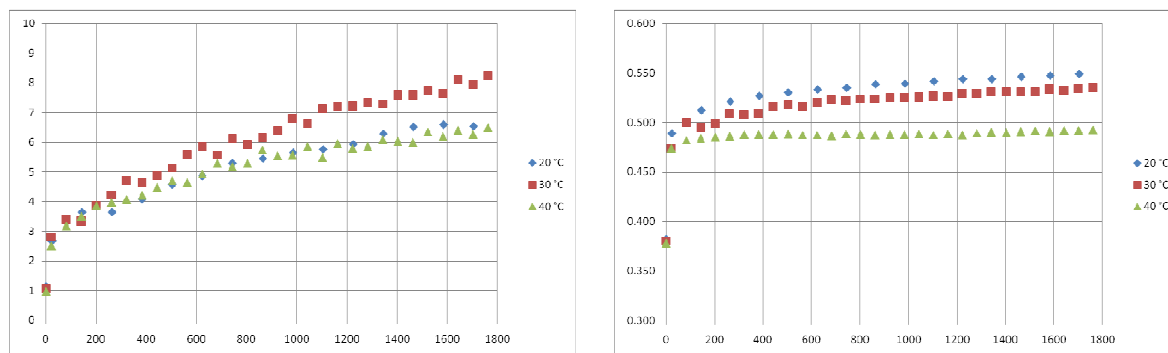


Abbildung 12: CD- und UV-Kinetik der Komplexbildung von **13** mit InCl_3 bei 270 nm ($[\mathbf{13}] = 2,40 \cdot 10^{-5}$ M, $[\text{InCl}_3] = 3,60 \cdot 10^{-5}$ M, 0,10 M TRIS, 0,02 M HCl in H_2O -MeOH 90/10); links: $\Theta(t)$ <mDeg/s>; rechts: $A(t)$ <-//s>.

Die Differenz der Energien zwischen (SSS, Δ)- und (SSS, Λ)- $[\mathbf{13} \cdot \text{In}]^{3-}$ beträgt nach *ab initio* Rechnungen 60-71 kJmol^{-1} . Die berechneten Endenergien für die Al(III)-, Ga(III)- und In(III)-Komplexe sind in der Tabelle 8 zusammengefasst.

Metall	Konfiguration	Methode	Basissatz	Verfahren	Endenergie [au]	ΔE [kcal/mol]	ΔE [kJ/mol]
Al (III)	Λ	HF	3-21 G*	Optimierung	-3678.659197		
	Δ	HF	3-21 G*	Optimierung	-3678.631375	17.5	73.1
	Λ	B3LYP	Lan2LDZ	Single Point	-3479.1456487		
	Δ	B3LYP	Lan2LDZ	Single Point	-3479.1215523	15.1	63.3
Ga (III)	Λ	HF	3-21 G*	Optimierung	-5351.941046		
	Δ	HF	3-21 G*	Optimierung	-5351.913593	17.2	72.1
	Λ	B3LYP	Lan2LDZ	Single Point	-3479.1626222		
	Δ	B3LYP	Lan2LDZ	Single Point	-3479.1401075	14.1	59.2
In (III)	Λ	HF	3-21 G*	Optimierung	-9153.114662		
	Δ	HF	3-21 G*	Optimierung	-9153.087515	17.0	71.3
	Λ	B3LYP	Lan2LDZ	Single Point	-3478.9892474		
	Δ	B3LYP	Lan2LDZ	Single Point	-3478.9662595	14.4	60.4

Tabelle 8: Ein Vergleich der berechneten Energien für (SSS, Λ)- und (SSS, Δ)-Komplexe der III. Hauptgruppenmetalle.

Ergebnisse mit Eisen(III)

Der Ligand **13** bildet mit Eisen(III)-Ionen einen 1:1-Komplex dunkelroter Farbe. Die vollständige Komplexbildung bei Raumtemperatur dauert über eine Stunde bei einem pH-Wert von 8.95. Aus diesem Grunde waren automatisierte Titrations mit langen Messzeiten erforderlich. Es wurden Bindungskonstanten von $K_{\text{CD}}(268\text{-}261 \text{ nm}) = 1,17 \pm 0,17 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ und $K_{\text{UV}}(274\text{-}267 \text{ nm}) = 2,45 \pm 0,08 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ berechnet. Im UV-Bereich des CD-Spektrums sind zwei negative und ein positiver Cotton-Effekt zu beobachten. Die excitongekoppelte Doppelbande erscheint als ein flaches Plateau mit positivem Vorzeichen zwischen 250 und 270 nm. Neben dem negativen Cotton-Effekt im nahen UV-Bereich (325 nm) liegt ein extrem breiter negativer Cotton-Effekt bei 452 nm vor (Abbildung 15). Die breite negative Bande mit der positiven Bande bei 585 nm gehört zu dem Maximum im Absorptionsspektrum bei 509

Experimenteller Teil

nm ($\epsilon = 5905 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$). Dieses stellt den Ligand-Metall Charge-Transfer-Übergang dar und ist für die rote Farbe des Komplexes verantwortlich. Der Verlauf und das Vorzeichen der CD-Kurve im sichtbaren Bereich entsprechen dem Spiegelbild des CD-Spektrums des Enterobactin-Eisen(III)-Komplexes. Somit lässt sich behaupten, dass das Metallzentrum im $[\mathbf{13}\cdot\text{Fe}]^{3-}$ in der *A-fac* Konfiguration vorliegt. Diese Aussage kann mit Hilfe der Ergebnisse der *ab initio* Rechnungen auf die anderen Metallkomplexe erweitert werden.

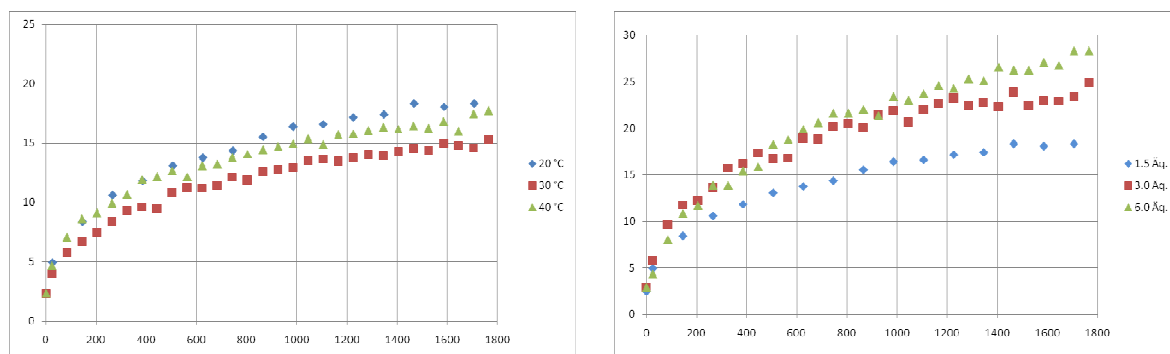


Abbildung 13: CD-Kinetik der Komplexbildung von **13** mit FeCl_3 bei 265 nm; links: bei unterschiedlichen Temperaturen mit 1.5 Äq. FeCl_3 ; $\Theta(t)$ <mDeg/s>; rechts: mit unterschiedlichen Metall/Ligand-Verhältnissen bei 20 °C; $\Theta(t)$ <mDeg/s>.

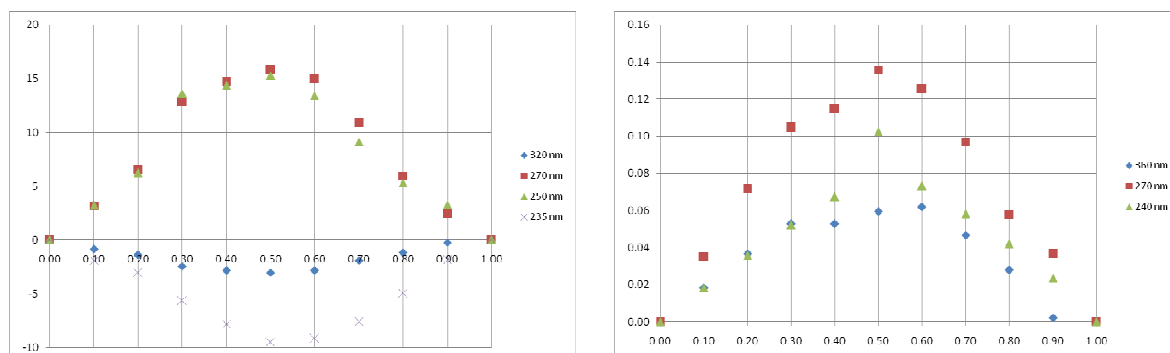


Abbildung 14: Job-Plot Analyse von **13** mit FeCl_3 ($c = 3.00 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, 0.10 M TRIS, 0.02 M HCl in H_2O -MeOH 90/10); links: $Y(X) = \Theta(X) - \Theta(0) - \{\Theta(1) - \Theta(0)\}X$ <mDeg> gegen $X = [\text{FeCl}_3]/([\text{FeCl}_3] + [\mathbf{13}])$; rechts: $Y(X) = A(X) - A(0) - \{A(1) - A(0)\}X$ gegen $X = [\text{FeCl}_3]/([\text{FeCl}_3] + [\mathbf{13}])$.

Experimenteller Teil

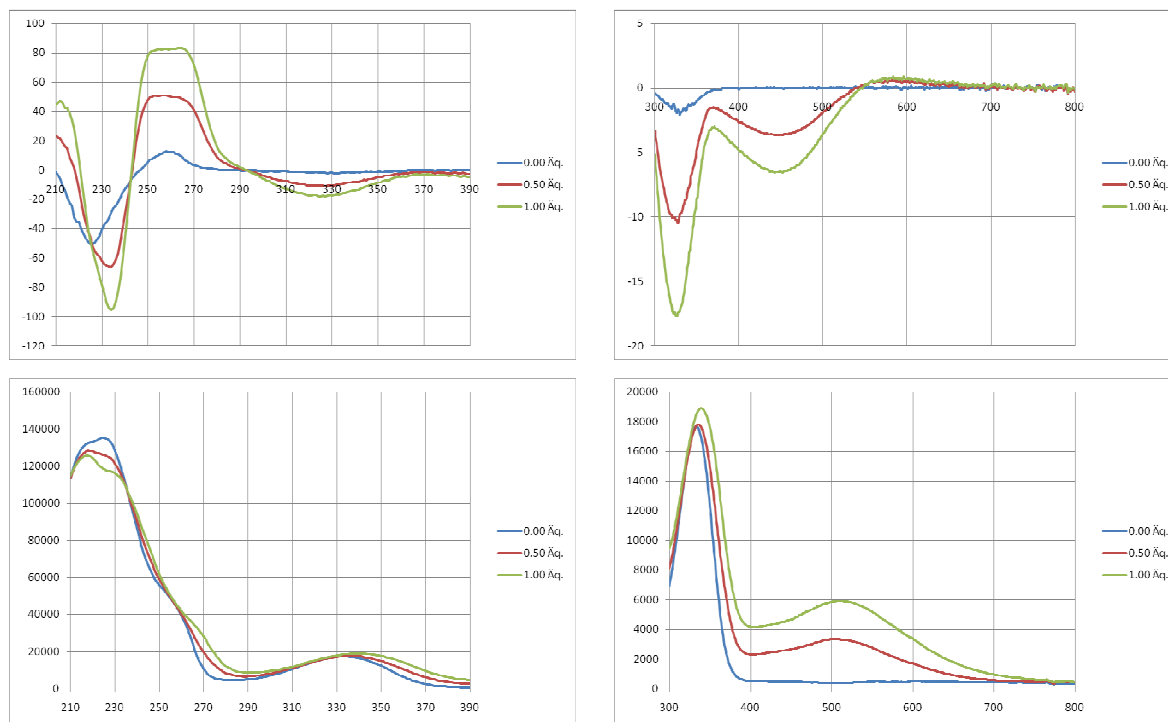


Abbildung 15: CD- und UV-Spektren von **13** mit FeCl_3 ($c = 1.25 \cdot 10^{-4}$ M, 0.10 M TRIS in $\text{H}_2\text{O-MeOH}$ 20/80); links oben: CD-Spektrum mit 1 mm Schichtdicke, $\Delta\epsilon(\lambda) < 1 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1} / \text{nm}$; rechts oben: CD-Spektrum mit 10 mm Schichtdicke, $\Delta\epsilon(\lambda) < 1 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1} / \text{nm}$; links unten: Absorptionsspektrum mit 1 mm Schichtdicke, $\epsilon(\lambda) < 1 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1} / \text{nm}$; rechts unten: Absorptionsspektrum mit 10 mm Schichtdicke, $\epsilon(\lambda) < 1 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1} / \text{nm}$.

Ähnlich wie Enterobactin, bildet **13** mit Eisen(III) einen High-Spin-Komplex. Die UHF-Energie (Basissatz 3-21G*) für die Δ -Konfiguration von $[\mathbf{13} \cdot \text{Fe}]^{3-}$ ist um 72 kJ mol^{-1} niedriger als die der Λ -Konfiguration. Der Energieunterschied und somit die Chiralitätsinduktion von $[\mathbf{13} \cdot \text{Fe}]^{3-}$ ist wesentlich höher, als die berechnete Stereodifferenzierung für Enterobactin-Eisen(III)-Komplex.^{81b, 198}

Es wurden auch Titrationsversuche mit RhCl_3 , RuCl_3 , CrCl_3 sowie mit ScCl_3 , YCl_3 und LaCl_3 durchgeführt. Weder in den CD- noch in den UV-Absorptionsspektren waren aber Änderungen zu beobachten, die auf eine Komplexbildung hinweisen, die Spektren mit steigendem Metall/Ligand-Verhältnis sind gleich. Obwohl MS-Analysen die Bildung von Sc(III)- und Y(III)-Komplexen gezeigt haben, entstanden diese bei Raumtemperatur unter den Messbedingungen nicht. Die Komplexbildung erfordert wahrscheinlich höhere pH-Werte oder findet leichter in einem nichtwässrigem Medium (bevorzugt in DMSO) und bei erhöhter Temperatur statt. Versuche, diese Komplexe direkt herzustellen und zu isolieren, wurden nicht durchgeführt.

Experimenteller Teil

Ergebnisse mit Germanium(IV)

In Übereinstimmung mit den vorherigen ESI-MS-Messungen konnte bei den untersuchten vierwertigen Metallverbindungen eine 1:1-Komplexbildung nur mit Germanium(IV)- und Titan(IV)-Ionen beobachtet werden. Sn(IV)- und Zr(IV)-Ionen werden durch **13** nicht gebunden. Bei der Komplexierung von Germanium(IV) sind im UV-Spektrum nur geringe Änderungen zu beobachten. Unterhalb von 245 nm und oberhalb von 333 nm nimmt die Absorption leicht ab, im mittleren Bereich nimmt sie zu. Die Absorptionsbande bei 330 nm erfährt eine leichte hypsochrome Verschiebung um 3 nm. Der Komplex ist farblos. Im CD-Spektrum sind die Änderungen wesentlich signifikanter. Bei 262 nm tritt ein positiver *Cotton*-Effekt hoher Intensität ($\Delta\epsilon = +71.0 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), bei 324 nm eine negative Bande schwacher Intensität ($\Delta\epsilon = -7.3 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) auf. Im Vergleich zu den Al(III)-, Ga(III)-, In(III)- und Fe(III)-Komplexen weist die excitongekoppelte Bande beim Ge(IV)-Komplex nur ein Maximum auf und ihre spektrale Breite ist auch enger. Einen weiteren Unterschied zeigt das CD-Spektrum unterhalb von 250 nm, wo mit steigendem Metall/Ligand-Verhältnis eine monotone Abnahme der negativen Elliptizität zu beobachten ist. Es wurden Werte für die virtuellen Bindungskonstanten von $K_{\text{CD}}(265\text{-}258 \text{ nm}) = 2.50 \pm 0.26 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ und $K_{\text{UV}}(356\text{-}350 \text{ nm}) = 1.49 \pm 0.07 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}$ bestimmt.

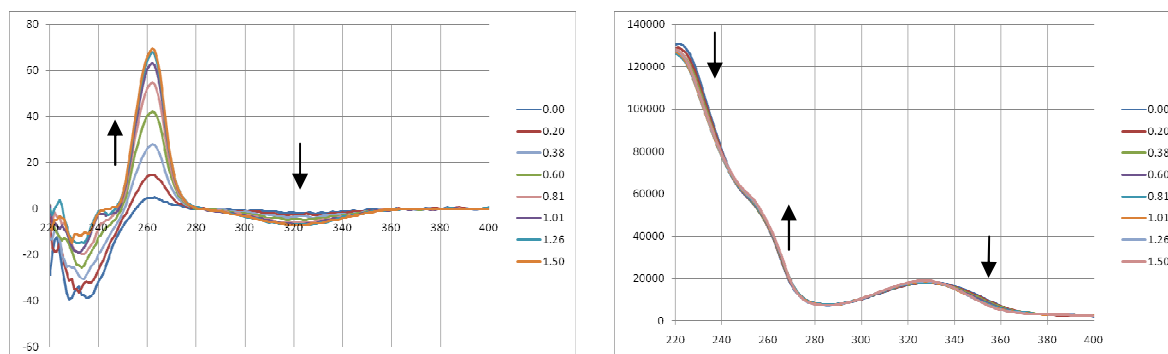


Abbildung 16: Titration von **13** mit Ge(IV) ($c = 2.00 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, 0.10 M TRIS, 0.02 M HCl in H_2O -MeOH 90/10); links: $Y(X) = \Delta\epsilon(\lambda) <\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}/\text{nm}>$; rechts: $Y(X) = \epsilon(\lambda) <\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}/\text{nm}>$.

Experimenteller Teil

Ergebnisse mit Titan(IV)

Mit Titan(IV) wird ein 1:1-Komplex wesentlich geringerer Stabilität als mit Ge(IV) gebildet. Die virtuelle Bildungskonstante beträgt $K_{UV}(268-261\text{ nm}) = 1.51 \pm 0.09 \cdot 10^4\text{ M}^{-1}$. Die CD-Messungen lieferten Bildungskonstanten kleiner als 10^3 M^{-1} . Die schwache Bindung von Ti(IV) führt zu schneller Komplexbildung-Dekomplexbildung, so dass eine fixierte helikale Anordnung der Catecholarme nicht gewährleistet werden kann. Im UV-Absorptionsspektrum erfolgt eine signifikante Zunahme der Absorption oberhalb von 230 nm und eine Absorption im blauen Bereich führt zu einer gelben Farbe der Komplexlösung.

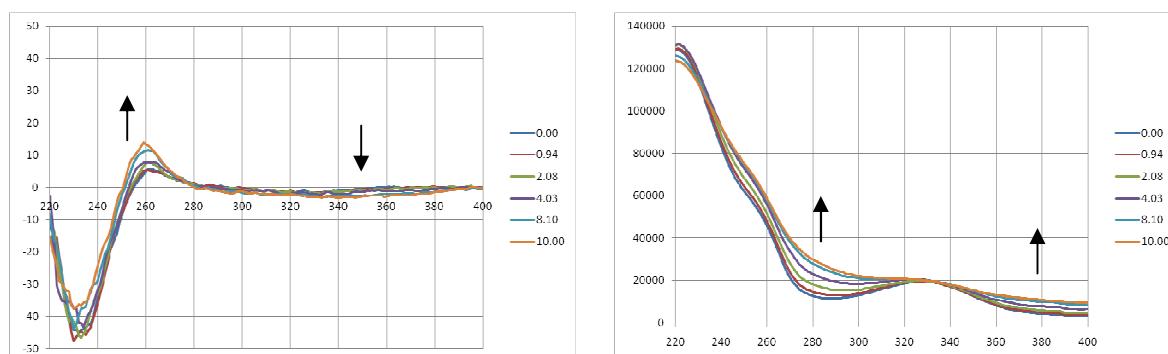


Abbildung 17: Titration von **13** mit Ti(IV) ($c = 2.00 \cdot 10^{-5}\text{ M}$, 0.10 M TRIS , 0.02 M HCl in $\text{H}_2\text{O-MeOH}$ $90/10$); links: $Y(X) = \Delta\epsilon(\lambda)$ $[\text{l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}/\text{nm}]$; rechts: $Y(X) = \epsilon(\lambda)$ $[\text{l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}/\text{nm}]$.

Die berechneten Energien der Λ - und Δ -konfigurierten Ge(IV)- und Ti(IV)-Komplexe sind in der Tabelle 9 angegeben. Eine M -helikale Anordnung der Rezeptorarme wird in allen Fällen bevorzugt.

Metall	Konfiguration	Methode	Basissatz	Verfahren	Endenergie [au]	ΔE [kcal/mol]	ΔE [kJ/mol]
Ge (IV)	Λ	HF	3-21 G*	Optimierung	-5503.5947811		
	Δ	HF	3-21 G*	Optimierung	-5503.5687014	16.4	68.5
	Λ	B3LYP	Lan2LDZ	Single Point	-3480.9216179		
	Δ	B3LYP	Lan2LDZ	Single Point	-3480.9005127	13.2	55.5
Ti (IV)	Λ	HF	3-21 G*	Optimierung	-4282.4775927		
	Δ	HF	3-21 G*	Optimierung	-4282.4507781	16.8	70.5
	Λ	B3LYP	Lan2LDZ	Single Point	-3535.3821588		
	Δ	B3LYP	Lan2LDZ	Single Point	-3535.3599228	14.0	58.4

Tabelle 9: Ein Vergleich der berechneten Energien für (SSS,Λ) - und (SSS,Δ) -Komplexe von **13** mit vierwertigen Metallen.

Experimenteller Teil

5.5.4. Modellierung der Triscatechol-Komplexe

Die Strukturen der Komplexanionen $[\mathbf{13}\cdot\mathbf{Al}]^{3-}$, $[\mathbf{13}\cdot\mathbf{Ga}]^{3-}$, $[\mathbf{13}\cdot\mathbf{In}]^{3-}$, $[\mathbf{13}\cdot\mathbf{Fe}]^{3-}$ sowie $[\mathbf{13}\cdot\mathbf{Ge}]^{2-}$, $[\mathbf{13}\cdot\mathbf{Ti}]^{2-}$ wurden mit (U)HF-Rechnungen und 3-21G* Basissatz optimiert. Die wichtigsten Strukturparameter der Δ - und Λ -Komplexe sind in den Tabellen 10 und 11 aufgeführt. Die optimierten Geometrien gleicher Konfiguration mit unterschiedlichen Metallen sind sehr ähnlich, während die Inversion der Konfiguration des oktaedrisch koordinierten Metallzentrums eine signifikante Änderung mehrerer Diederwinkel im Ligand zur Folge hat. Das Vorzeichen des $\mathbf{O}(\text{Oxazol})\text{-C5}(\text{Oxazol})\text{-C}(\text{H}_2)\text{-N}(\text{H})$ -Torsionswinkels ist charakteristisch für die helikale Anordnung der Catecholateinheiten um das Metallzentrum. Die Metall-Sauerstoff-Bindungslängen für die *ortho*-Position (191-220 pm) sind im Schnitt um 8 pm kürzer als die der *meta*-Position (188-212 pm). Die Koordinationsgeometrie des Zentrums entspricht einem verzerrten Oktaeder. Die Amid-Protonen der Catecholarme gehen keine intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen mit den benachbarten Amid-Sauerstoffatomen des Plattformrückgrats ein. Somit kann eine Δ -Konfiguration nicht stabilisiert werden. Dagegen sind diese NH-Gruppen in engen Wechselwirkungen mit den *ortho*-Phenolat-Sauerstoffatomen involviert, dementsprechend sind die Catecholatränge mit der Amidgruppe der Bindungsarme in allen Fällen beinahe koplanar. Mit größerem Ionenradius erhöht sich gering dieser H-O Abstand (176-188 pm). Der Bisswinkel zeigt in der Reihenfolge Al-Ga-In eine Abnahme mit steigendem Ionendurchmesser. In Zusammenhang damit, wird bei einem größeren Zentralkation die Verdrillung der Catecholarme gehindert und der Twist-Winkel nimmt ab. Die Approach-Winkel (definiert als der Winkel zwischen der Ebene eines Donorarms und der C_3 -Hauptachse des Komplexes) entsprechen bei allen Komplexen der idealen Oktaedergeometrie ($\alpha = 35.3^\circ$). Trotz der ähnlichen Größe von Ga^{3+} - und Fe^{3+} -Ionen nimmt die Struktur des Eisen(III)-Komplexes eher eine Mittelstellung zwischen der von Ga(III) und In(III) ein. Dies steht mit den relativen Stabilitäten der Komplexe im Einklang.

Experimenteller Teil

		Fe(III)		Al(III)		Ga(III)		In(III)		Ge(IV)		Ti(IV)	
		Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ
Bindungslängen [Å]	O ^{ortho} -M	2.064	2.067	1.952	1.955	2.027	2.030	2.192	2.197	1.907	1.907	1.988	1.991
	O ^{meta} -M	1.982	1.981	1.877	1.876	1.945	1.945	2.123	2.122	1.858	1.859	1.897	1.896
	C-O ^{ortho}	1.328	1.330	1.327	1.328	1.328	1.329	1.333	1.334	1.352	1.353	1.346	1.348
	C-O ^{meta}	1.322	1.322	1.322	1.322	1.325	1.325	1.325	1.325	1.348	1.348	1.347	1.347
	C=O	1.239	1.238	1.239	1.237	1.24	1.239	1.239	1.238	1.232	1.230	1.231	1.231
	CO-NH	1.36	1.362	1.362	1.364	1.361	1.363	1.359	1.362	1.356	1.358	1.356	1.358
	N-H	1.017	1.016	1.016	1.015	1.016	1.015	1.016	1.015	1.008	1.007	1.009	1.008
	NH...O ^{ortho}	1.759	1.785	1.780	1.805	1.768	1.793	1.753	1.779	1.849	1.877	1.858	1.885
Bisswinkel "approach angle" "twist angle"	O ^{ortho} -M-O ^{meta}	78.5	78.7	82.4	82.6	80.9	81.0	75.5	75.6	84.3	84.5	78.6	78.8
	α	33.2	-35.0	34.0	-35.2	33.8	-35.3	33.2	-35.2	33.9	-34.8	31.4	-33.0
	ϕ	48.2	50.4	52.2	53.7	50.8	52.5	45.9	48.2	53.6	54.8	46.2	48.2
Diederwinkel [°]	O-C5-CH ₂ -NH	-50.4	-111.7	-50.6	-112.0	-50.9	-111.4	-50.9	-111.1	-52.7	-112.2	-51.7	-113.3
	C5-CH ₂ -NH-CO	102.7	-134.3	101.4	-132.9	102.3	-134.0	103.8	-135.6	100.7	-131.8	101.3	-131.9
	CH ₂ -NH-CO-C ^{II}	177.0	-174.1	176.8	-173.2	177.1	-174.0	177.6	-175.0	177.2	-174.7	176.1	-174.0
	NH-CO-C ^{II} -C ^{ortho}	0.7	1.0	0.0	2.2	0.5	1.5	0.9	0.8	0.6	1.2	1.0	0.4

Tabelle 10: Berechnete Strukturparameter der Bindungsarme in den Metallkomplexen von **13** [UHF/3-21G* für Fe(III), HF/3-21G* für Al(III)-Ti(IV)].

In dem Cyclohexapeptidgerüst der Plattform **13** werden die Bindungslängen durch die Art des Metalls praktisch nicht beeinflusst, während die Konformation des Plattformgerüsts durch Metallkoordination beachtlich geändert wird. Die beinahe koplanaren Oxazolringe, betrachtet aus Richtung der konvexen Seite, werden nach außen gedreht. Der berechnete Kegelwinkel der Triaminoplatteform **3a** beträgt 136°, bei den untersuchten Metallkomplexen von **13** mit *A*-Konfiguration beträgt er dagegen nur 59-62°. Mit zunehmendem Ionendurchmesser erhöht sich der absolute Wert der Diederwinkel um die Achsen C2(Oxazol)-CH und C4(Oxazol)CO. Hierbei nähert sich das Metallzentrum zur Referenzebene der Plattform, wobei das Plattformgerüst sich verflacht, da die Bindungsarmen nach außen gedrückt werden.

		Fe(III)		Al(III)		Ga(III)		In(III)		Ge(IV)		Ti(IV)	
		Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ
Bindungslängen [Å]	C4-CO	1.458	1.460	1.458	1.459	1.457	1.460	1.457	1.460	1.459	1.461	1.459	1.460
	C=O	1.223	1.217	1.222	1.217	1.222	1.217	1.223	1.218	1.222	1.218	1.223	1.218
	CO-NH	1.364	1.367	1.365	1.367	1.365	1.367	1.363	1.365	1.362	1.365	1.361	1.364
	N-H	1.001	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
	NH-CH	1.460	1.457	1.461	1.458	1.460	1.457	1.460	1.457	1.460	1.457	1.461	1.458
	CH-C2	1.498	1.497	1.498	1.498	1.498	1.497	1.498	1.497	1.499	1.499	1.499	1.498
Diederwinkel [°]	C5-C4-CO-NH	-160.5	-161.1	-159.8	-160.8	-160.2	-160.9	-161.2	-161.2	-162.8	-166.9	-163.3	-166.9
	C4-CO-NH-CH	157.7	158.6	157.2	158.2	157.6	158.5	158.3	160.0	158.5	159.6	158.6	159.8
	CO-NH-CH-C2	-104.8	-114.3	-103.6	-111.5	-104.7	-113.4	-106.9	-117.4	-100.9	-105.5	-100.6	-105.9
	NH-CH-C2-O	118.4	126.7	116.8	124.1	118.1	125.9	120.7	129.5	116.1	122.7	116.3	123.7

Tabelle 11: Berechnete Strukturparameter des Plattformgerüsts in den Metallkomplexen von **13** [UHF/3-21G* für Fe(III), HF/3-21G* für Al(III)-Ti(IV)].

Die berechnete dreidimensionale Struktur des (SSS,*A*)-[**13**·Fe]³⁻-Komplexes ist in der Abbildung 18 dargestellt.

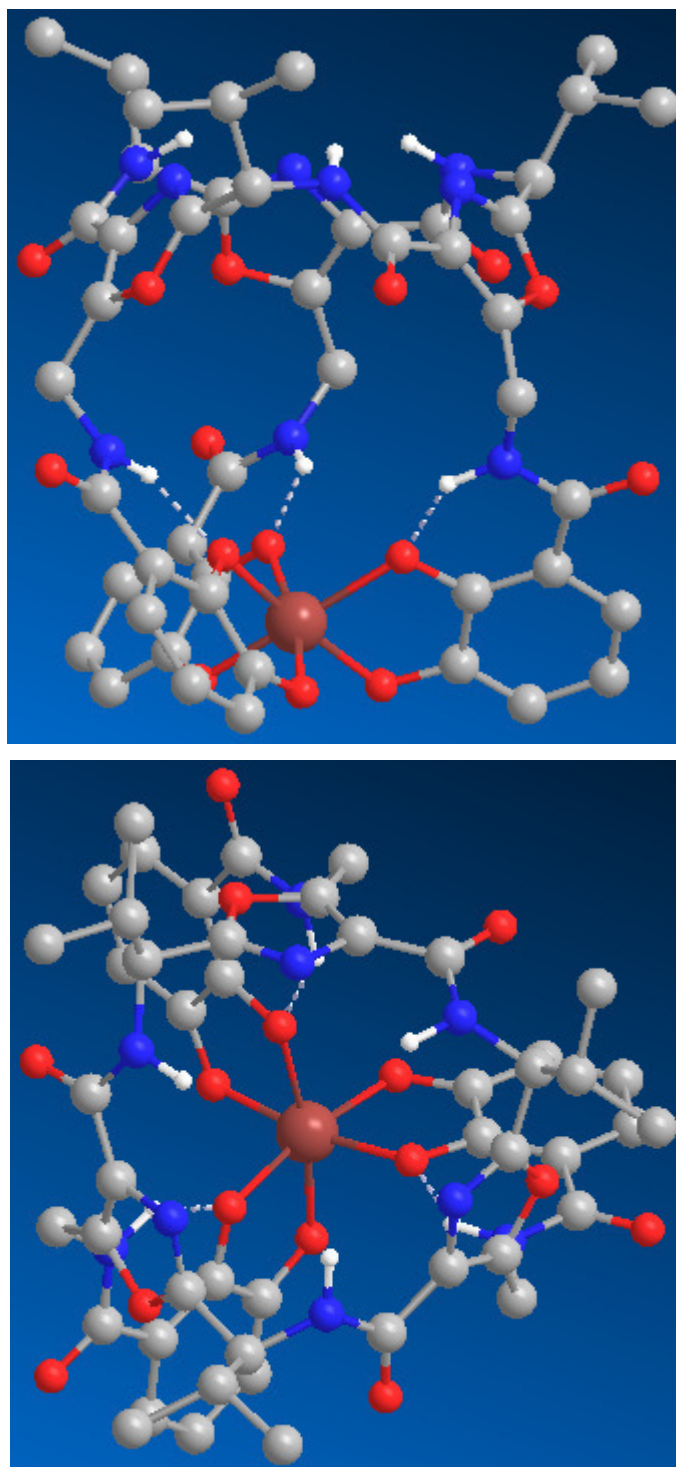


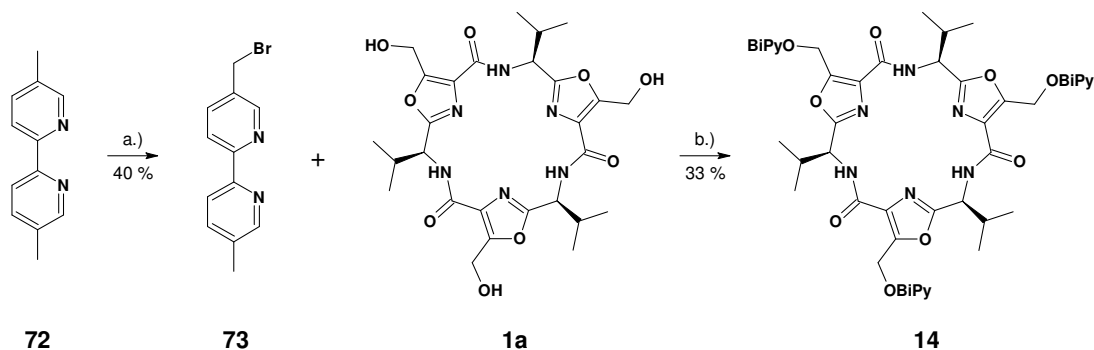
Abbildung 18: Modellierter Struktur des Eisen(III)-Komplexes von **13** (UHF/3-21G*). Für eine bessere Übersicht sind nicht alle Wasserstoffatome abgebildet.

Experimenteller Teil

5.6. Synthese und Untersuchung eines C_3 -symmetrischen Bipyridyl-Liganden

5.6.1. Synthese

Die Darstellung des Liganden **14** wurde in einer dreifachen Williamson-Ethersynthese von der Trialkohol-Plattform **1a** mit 5-Brommethyl-5'-methyl-2,2'-bipyridin konzipiert. Der Rezeptorarm **73** ist durch Bromierung mit NBS aus 5,5'-Dimethyl-2,2'-bipyridin nach einer literaturbekannten Methode zugänglich.¹⁹⁹ Die Reaktion von **1a** mit NaH und **73** in abs. DMF bei Raumtemperatur oder in abs. THF unter Rückfluss ergab Ligand **14** mit einer Ausbeute von 33%. ^1H - und ^{13}C -NMR Messungen bestätigen die C_3 -Symmetrie des Liganden. Die Substitution an den drei OH-Gruppen bewirkt eine signifikante chemische Verschiebung der ^1H -Signale im Plattformgrundgerüst. Das Signal für das Amidproton erfährt eine Hochfeldverschiebung (8.26 – 8.19 ppm), während die Signale der CH_2O -Gruppe am Oxazolring (4.85 – 5.01 ppm) und das Signal des Valin- α -Protons (5.07 – 5.13 ppm) tieffeldverschoben werden. Während im ^1H -NMR-Spektrum von **1a** die diastereotopen Methylen-H-Atome diskrete Dubletts aufweisen, ergibt sich jeweils ein scharfes Singulett für die beiden CH_2 -Gruppen der Etherbindungen im freien Ligand. Dies ist durch frei und auf der NMR-Zeitskala schnell rotierenden Bipyridinarme zu erklären, während in der Trialkohol-Plattform **1a** die Rotation der OH-Gruppen durch intramolekulare H-Brücken zu den benachbarten Amid-Sauerstoffen gehindert oder sogar eingestellt werden kann. Ein weiteres Indiz dafür ist die Breite O-H Valenzschwingungsbande von **1a** bei 3389 cm^{-1} . Die aromatischen ^1H -NMR-Signale der Bipyridinseitenarme sind etwa 0.04-0.08 ppm hochfeldverschoben im Vergleich zu denen des Brommethylbipyridins. Die Multiplizitäten der Peaks sowie die entsprechenden Kopplungskonstanten sind ähnlich oder gleich. Die Substitution ändert die δ -Werte im ^{13}C -NMR-Spektrum nur für das C5-Kohlenstoff im Oxazolring (156.7 – 151.7 ppm) und für die Methylengruppe (56.1 – 61.5 ppm) bedeutend.



Schema 100: Darstellung vom Ligand **14**: a.) NBS, AIBN, CCl_4 , Δ , 90 Min.; b.) NaH, THF, Δ , 12 h.

Experimenteller Teil

5.6.2. Untersuchung der Komplexbildung mittels UV/VIS- und CD-Spektrophotometrie

Zink(II)

Das UV-Absorptionsspektrum von **14** zeigt zwei breite Absorptionsbanden bei 292 nm ($\epsilon = 96600 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) und bei 236 nm ($\epsilon = 116100 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) entsprechend den π - π^* -Übergängen im Bipyridinchromophor. Im CD-Spektrum sind abwechselnd zwei negative und zwei positive *Cotton*-Effekte zu finden. Im Laufe der Titration mit ZnCl_2 ergeben sich drei isosbestische Punkte (298 nm, 270 nm und 248 nm) ohne Verschiebung, es entsteht also mit zunehmendem Metall/Ligand-Verhältnis eine einheitliche Komplexverbindung (Abbildung 19). Mittels der Job-Plot-Methode wurde eine 1:1 Stöchiometrie festgestellt (Abbildung 21). Der gebildete oktaedrische Zink(II)-Komplex verfügt über drei Maxima im UV-Spektrum. Neben der Verschiebung der im Ligand vorhandenen Banden bei 303 nm ($\epsilon = 92500 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) und bei 230 nm ($\epsilon = 99600 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) erscheint bei 314 nm ($\epsilon = 71100 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) eine Ligand-Metall-Chargetransfer Bande. Der Verlauf der CD-Kurve in der Umgebung dieser Absorptionsbande lässt auf eine Λ -Konfiguration schließen.²⁰⁰ Für den Komplex **14**· Zn^{2+} wurden Bildungskonstanten von $K_{\text{CD}}(260\text{-}254 \text{ nm}) = 1.75 \pm 0.10 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ und $K_{\text{UV}}(262\text{-}256 \text{ nm}) = 1.04 \pm 0.07 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ ermittelt (Abbildung 20).

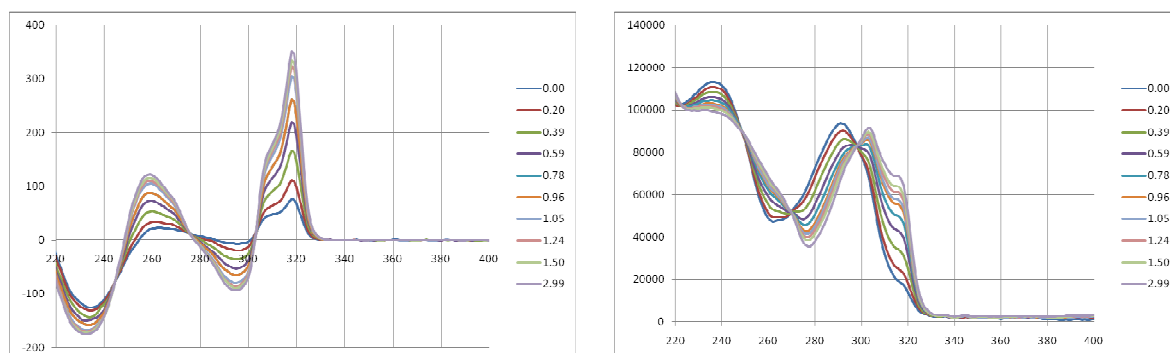


Abbildung 19: Titration von **14** mit ZnCl_2 ($c = 1.00 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, 0.10 M TRIS, 0.02 M HCl in H_2O -MeOH 50/50); links: $Y(X) = \Delta\epsilon(\lambda) <\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}/\text{nm}>$; rechts: $Y(X) = \epsilon(\lambda) <\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}/\text{nm}>$.

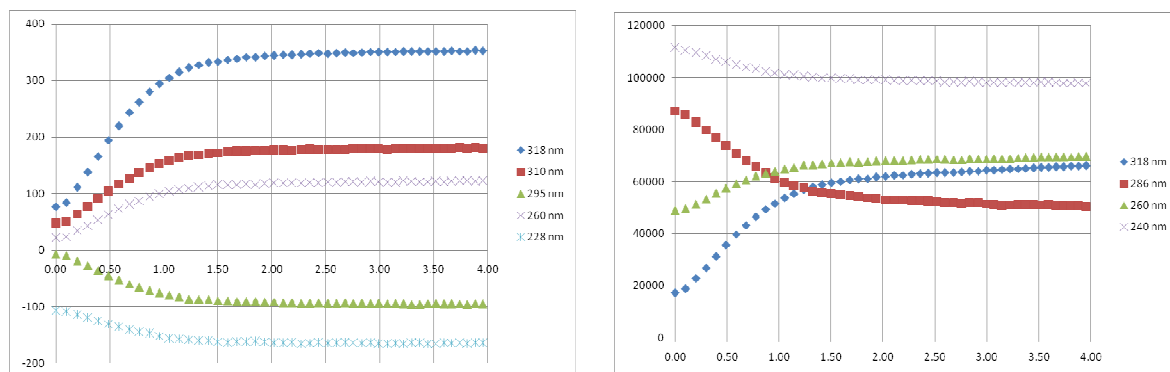


Abbildung 20: Titration von **14** mit ZnCl_2 ($c = 1.00 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, 0.10 M TRIS, 0.02 M HCl in H_2O -MeOH 50/50); links: $Y(X) = \Delta\epsilon(X) <\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}>$ gegen $X = [\text{ZnCl}_2]/[\mathbf{14}]$; rechts: $Y(X) = \epsilon(X) <\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}>$ gegen $X = [\text{ZnCl}_2]/[\mathbf{14}]$.

Experimenteller Teil

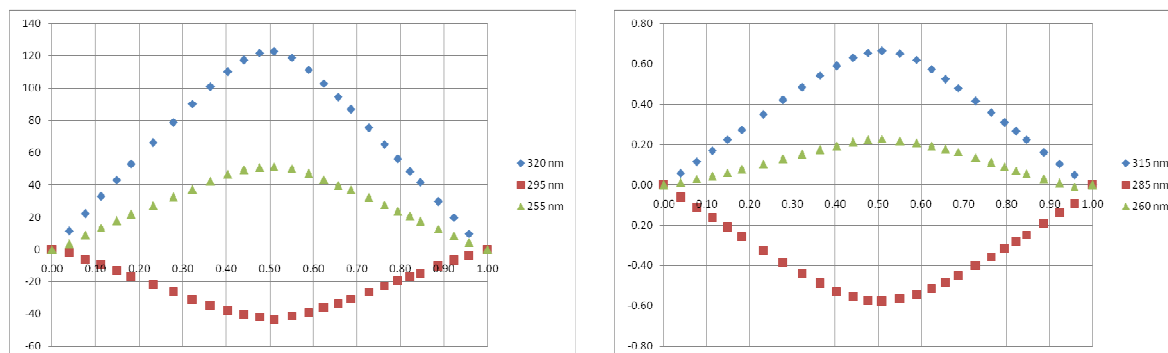


Abbildung 21: Job-Plot Analyse von **14** mit ZnCl_2 ($c = 3,00 \cdot 10^{-5}$ M, 0,10 M TRIS, 0,02 M HCl in H_2O -MeOH 50/50); links: $Y(X) = \Theta(X) - \Theta(0) - \{\Theta(1) - \Theta(0)\}X$ gegen $X = [\text{ZnCl}_2] / ([\text{ZnCl}_2] + [\mathbf{14}])$; rechts: $Y(X) = A(X) - A(0) - \{A(1) - A(0)\}X$ gegen $X = [\text{ZnCl}_2] / ([\text{ZnCl}_2] + [\mathbf{14}])$.

Kupfer(II)

Mit Kupfer(II)-Ionen erfolgt unter den gleichen Bedingungen eine schnelle Komplexbildung. Bei der Zugabe von CuCl_2 ist die Art der Änderungen im CD-Spektrum ähnlich wie bei der Titration mit ZnCl_2 (Abbildung 22). Es treten bei 233 nm und 293 nm negative, bei 260 nm und 318 nm positive Cotton-Effekte auf. Der Anstieg der Elliptizitätswerte ergibt flache Titrationskurven (Abbildung 23), für eine Sättigung sind etwa 10-12 Äquivalenten des Metallsalzes erforderlich. Kupfer(II) wird also schwächer als Zink(II) gebunden. Im Absorptionsspektrum lässt sich der LMCT-Übergang nur als Schulter bei 315 nm wahrnehmen. Die Absorptionsbande des Liganden im nahen UV-Bereich verschiebt sich von 291 nm zu 303 nm. Während bei der Komplexbildung von Zn(II) zwischen 220 und 250 nm eine Extinktionsabnahme erfolgt, ist bei der Aufnahme von Cu(II) in diesem Bereich ein beinahe linearer Hyperchromeffekt zu beobachten. Im Vergleich zu dem Versuch mit Zn(II) , weist die Schar der UV-Absorptionskurven mit Cu(II) keine gut definierten isosbestischen Punkte auf, diese verschieben sich stetig während der Titration oder fehlen teilweise auch komplett (Abbildung 22). Daraus ergibt sich, dass neben der Koordination des Metallions ein unbekannter zweiter Effekt auftritt. Da Cu(II) bevorzugt 4- oder 5-fach koordinierte Komplexe bildet, ist die Aufnahme eines zweiten Cu^{2+} -Ions vorstellbar. Als Coliganden könnten dabei auch noch Wassermoleküle oder Hydroxidionen fungieren. Allerdings konnte ein zweikerniger Kupferkomplex von **14** mittels ESI-MS nicht nachgewiesen werden. Die Titrationskurven aus dem Absorptionsdatensatz zeigen ebenso eine Sättigung über 10 Äquivalenten an Metall. Die Bildung von zwei unterschiedlichen Kupferion-Ligand-Spezies erfolgt während der Titration parallel, eine stufenartige Metallkoordination ist nicht zu beobachten. Ein Versuch mit konstanter Gesamtkonzentration an Kupfer und Ligand ergab bei allen Wellenlängen Job-Plot-Diagramme mit einem flachen Maximum gegen $x_M = 0,65$ -0,70 (Abbildung 24). Es ist also neben dem einkernigen Komplex auch die Bildung eines

Experimenteller Teil

zweikernigen vorstellbar. Die Bildung der zweiten Komplex-Spezies verursacht keine signifikante Änderung im Ablauf des CD-Spektrums, also wird die *M*-helikale Anordnung der drei Bindungsarmen bzw. die *A*-Konfiguration beibehalten.

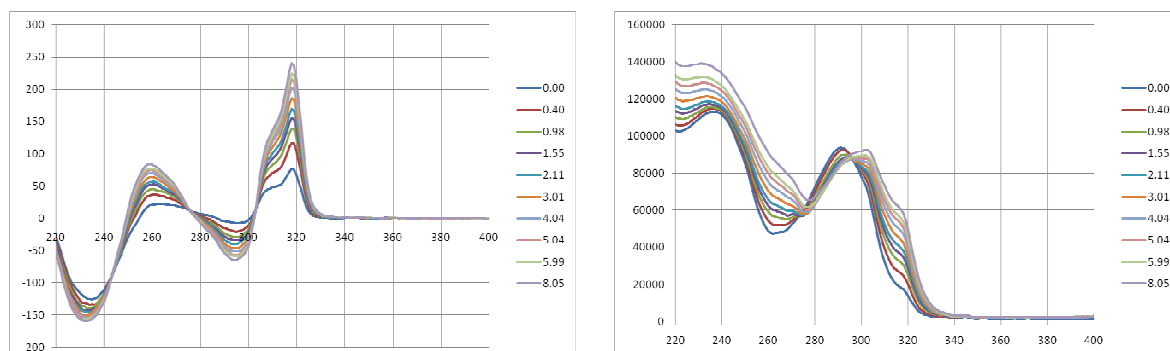


Abbildung 22: Titration von **14** mit CuCl_2 ($c = 1.00 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, 0.10 M TRIS, 0.02 M HCl in H_2O -MeOH 50/50); links: $Y(X) = \Delta\epsilon(\lambda) < \text{lmol}^{-1} \text{cm}^{-1} / \text{nm} >$; rechts: $Y(X) = \epsilon(\lambda) < \text{lmol}^{-1} \text{cm}^{-1} / \text{nm} >$.

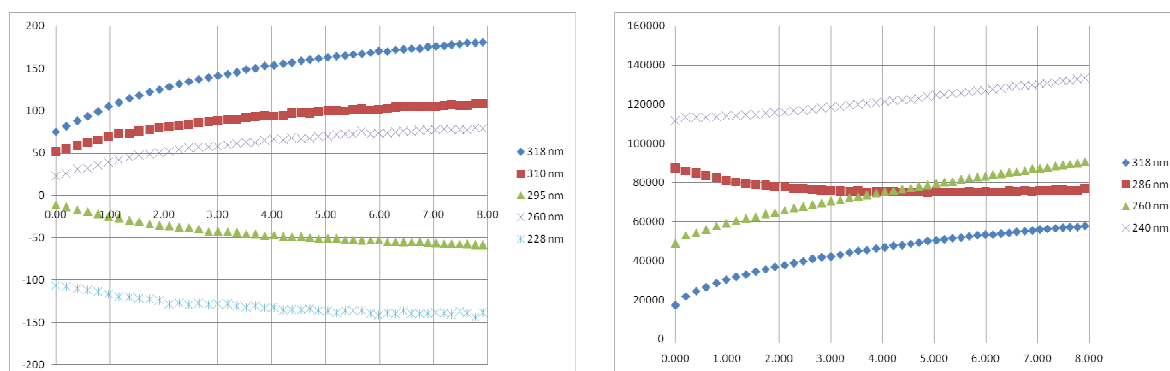


Abbildung 23: Titration von **14** mit CuCl_2 ($c = 1.00 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, 0.10 M TRIS, 0.02 M HCl in H_2O -MeOH 50/50); links: $Y(X) = \Delta\epsilon(X) < \text{lmol}^{-1} \text{cm}^{-1} >$ gegen $X = [\text{CuCl}_2] / [\text{14}]$; rechts: $Y(X) = \epsilon(X) < \text{lmol}^{-1} \text{cm}^{-1} >$ gegen $X = [\text{CuCl}_2] / [\text{14}]$.

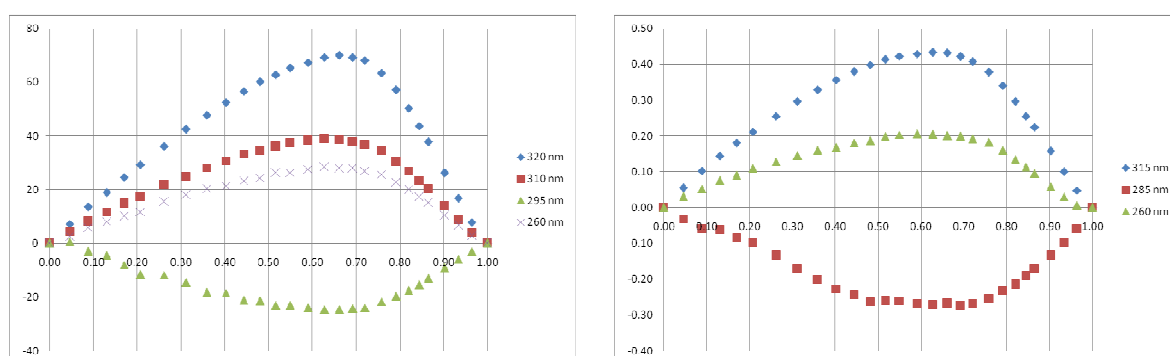


Abbildung 24: Job-Plot Analyse von **14** mit CuCl_2 ($c = 3.00 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, 0.10 M TRIS, 0.02 M HCl in H_2O -MeOH 50/50); links: $Y(X) = \Theta(X) - \Theta(0) - \{\Theta(1) - \Theta(0)\}X$ gegen $X = [\text{CuCl}_2] / ([\text{CuCl}_2] + [\text{14}])$; rechts: $Y(X) = A(X) - A(0) - \{A(1) - A(0)\}X$ gegen $X = [\text{CuCl}_2] / ([\text{CuCl}_2] + [\text{14}])$.

Nickel(II)

Im Vergleich zu Zink(II) und Kupfer(II) koordiniert **14** Nickel(II)-Ionen relativ langsam. Bei den durchgeführten Kinetikmessungen benötigt eine Messlösung der Ligandenkonzentration

Experimenteller Teil

von $2.0 \cdot 10^{-5}$ M mit unterschiedlichen Metall/Ligand-Verhältnissen zwischen 10 und 20 Minuten bis zum Einstellen des Gleichgewichts bei Raumtemperatur. Die CD-Kinetik zeigt wiederum eine negative Abweichung von der Absorptionskinetik, die normalisierten CD- und UV-Kinetikkurven sind nicht deckungsgleich (Abbildung 25). Die Gleichgewichtskonformation des Komplexes wird langsamer eingenommen, als die Komplexierung erfolgt. Die Permanenz der isosbestischen Punkten in der CD- (bei 269 nm und 304 nm) und in der UV-Kurvenschar (247 nm, 270 nm und 298 nm) weist darauf hin, dass ein einziger Komplex gebildet wird. Mittels einer Job-Plot-Titration, sowie durch ESI-MS Messung wurde eine 1:1 Stöchiometrie nachgewiesen.

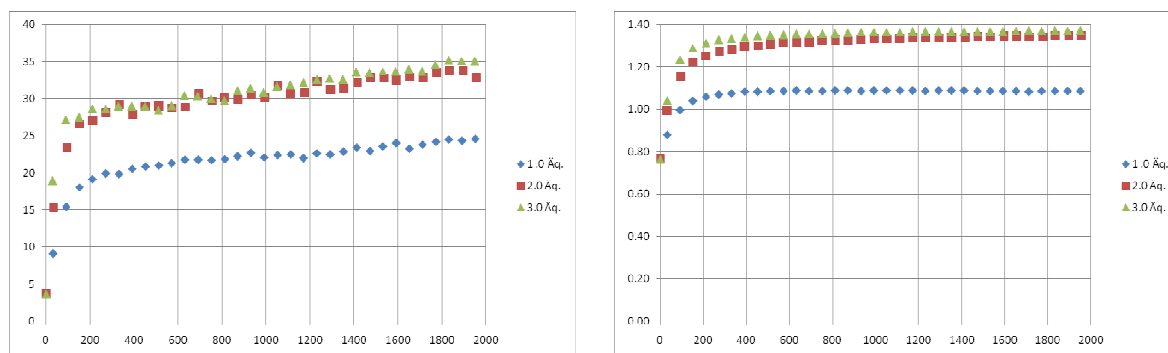


Abbildung 25: CD- und UV-Kinetik der Komplexbildung von **14** mit NiCl₂ bei 260 nm ([**14**] = $2.00 \cdot 10^{-5}$ M, 0.10 M TRIS, 0.02 M HCl in H₂O-MeOH 50/50); links: $\Theta(t)$ <mDeg/s>; rechts: $A(t)$ <-//s>.

Entsprechend der langsamen Bindung von Ni(II)-Ionen ist eine kontinuierliche Titration mit langer Mischzeit (15 Minuten) durchzuführen. Bei der Titration mit NiCl₂ erfolgt qualitativ die gleiche Änderung im CD-Spektrum, wie beim ZnCl₂ oder CuCl₂ (Abbildung 26). Der Ni(II)-Komplex weist ebenfalls *A*-Konfiguration auf. Im Absorptionsspektrum erfahren beide Maxima des freien Liganden eine stark bathochrome Verschiebung (292 nm → 304 nm; 236 nm → 251 nm). Die LMCT-Bande erhöht sich bei 316 nm ($\epsilon = 94300 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) zu einem ausgeprägten Maximum. Im Vergleich zu Zn²⁺-Ionen werden Ni²⁺-Ionen um eine Größenordnung schwächer gebunden: $K_{\text{CD}}(260\text{-}254 \text{ nm}) = 1.31 \pm 0.09 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ und $K_{\text{UV}}(262\text{-}255 \text{ nm}) = 1.61 \pm 0.15 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$.

Experimenteller Teil

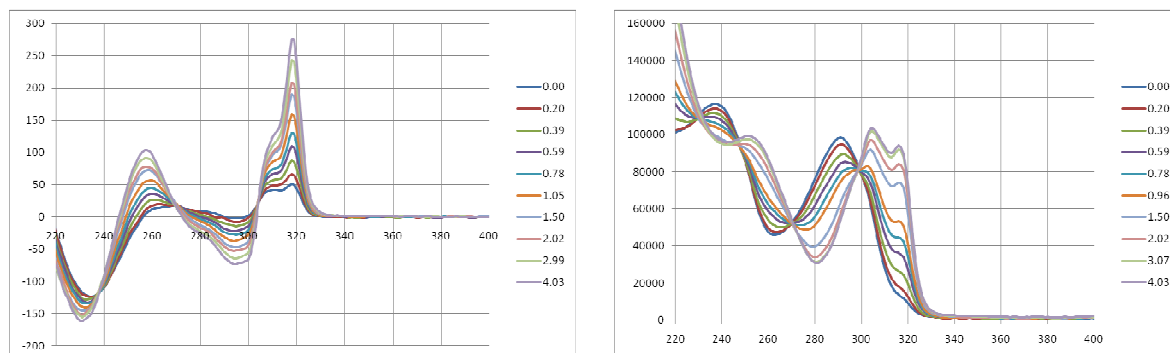


Abbildung 26: Titration von **14** mit NiCl_2 ($c = 1.00 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, 0.10 M TRIS, 0.02 M HCl in H_2O -MeOH 50/50); links: $Y(X) = \Delta\epsilon(\lambda)$ $\langle \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1} / \text{nm} \rangle$; rechts: $Y(X) = \epsilon(\lambda)$ $\langle \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1} / \text{nm} \rangle$.

Kobalt(II)

Bei Kinetikmessungen mit CoCl_2 wurde ein unterschiedliches Verhalten zum NiCl_2 beobachtet. Die Komplexbildung mit Co^{2+} erfolgt um einiges schneller als mit Ni^{2+} , für die Sättigung sind aber mehrere Äquivalenten (> 8) des Metallsalzes erforderlich (Abbildung 27). Das Job-Plot-Diagramm zeigt ein eindeutiges Maximum bei allen Wellenlängen bei $x_M = 0.60$ - 0.65 . Die UV-Absorptionsdaten ergaben sogar zwischen 280 und 295 nm eine Schulter gegen $x_M = 0.50$, es ist also wiederum eine Kombination aus 1:1 und 1:2 Stöchiometrien vorhanden.

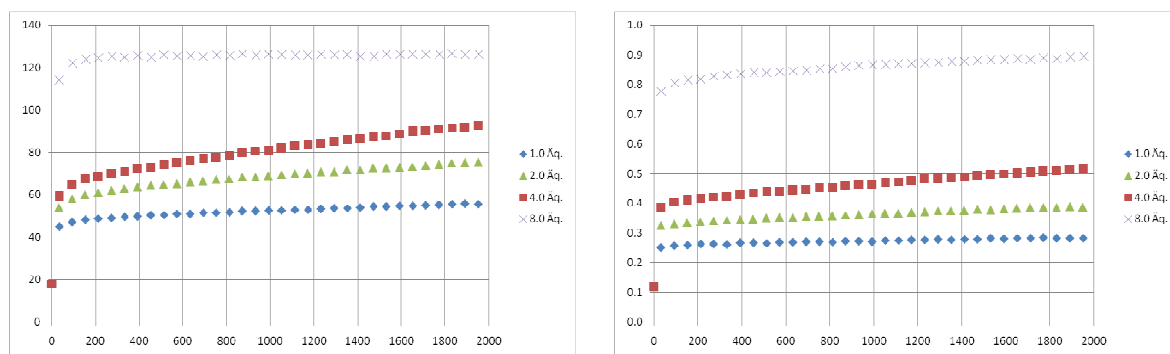


Abbildung 27: CD- und UV-Kinetik der Komplexbildung von **14** mit CoCl_2 ($[\mathbf{14}] = 2.00 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, 0.10 M TRIS, 0.02 M HCl in H_2O -MeOH 50/50); links: $\Theta(t)$ $\langle \text{mDeg/s} \rangle$ bei 315 nm; rechts: $A(t)$ $\langle \text{AU} \rangle$ bei 320 nm.

Das qualitative Bild des CD-Spektrums ist das gleiche wie bei den anderen Metallen (Abbildung 28). Es erfolgt eine helikale Anordnung der Bipyridinarme in Δ -Konfiguration. Im UV-Spektrum erfolgt mit steigendem Metall/Ligand-Verhältnis unterhalb von 275 nm eine konstante Extinktionszunahme. Bis zu etwa 2 Äquivalente CoCl_2 sind zwei isosbestische Punkte zu erkennen, danach wird die konstante Absorption bei 277 nm aufgehoben, so dass eine zweite Metallkoordination erfolgt. Allerdings konnte mittels ESI-MS auch bei Co(II) nur der einkernige Komplex nachgewiesen werden, was aber durch die schwere Detektierbarkeit vierfachgeladener Komplexionen zu erklären ist.

Experimenteller Teil

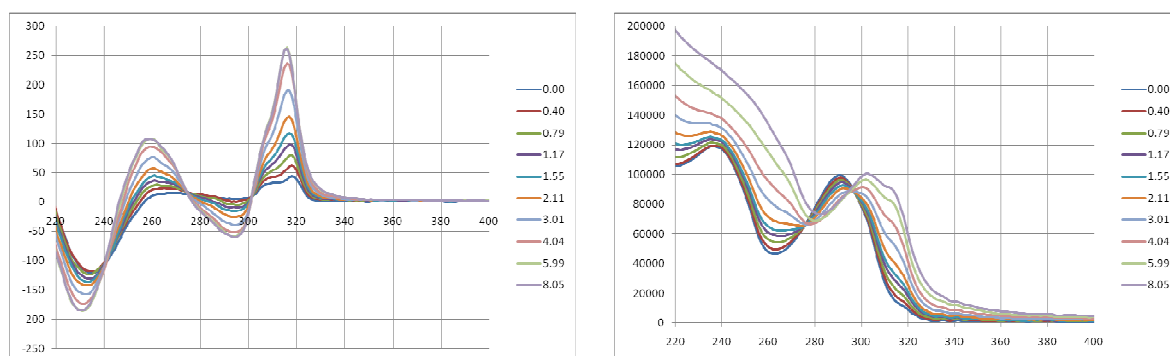


Abbildung 28: Titration von **14** mit CoCl_2 ($c = 1.00 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, 0.10 M TRIS, 0.02 M HCl in H_2O -MeOH 50/50); links: $Y(X) = \Delta\epsilon(\lambda) \text{ <mol}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{>}$; rechts: $Y(X) = \epsilon(\lambda) \text{ <mol}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{>}$.

Die gemessenen exakten Massen der Komplexe von **14** sind in der Tabelle 12 zusammengefasst.

Metall	Metallverbindung	ESI-MS positiv			
			ber.:	gef.:	Intensität
Co (II)	$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$[\text{L} + {}^{59}\text{Co}^{2+}]^{2+}$	596.7198	596.7243	6500
Ni (II)	$\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$	$[\text{L} + {}^{58}\text{Ni}^{2+}]^{2+}$	596.2209	596.2263	4000
Cu (II)	CuCl_2	$[\text{L} + {}^{63}\text{Cu}^{2+}]^{2+}$	598.7180	598.7217	1900
Zn (II)	ZnCl_2	$[\text{L} + {}^{64}\text{Zn}^{2+}]^{2+}$	599.2118	599.2233	3400

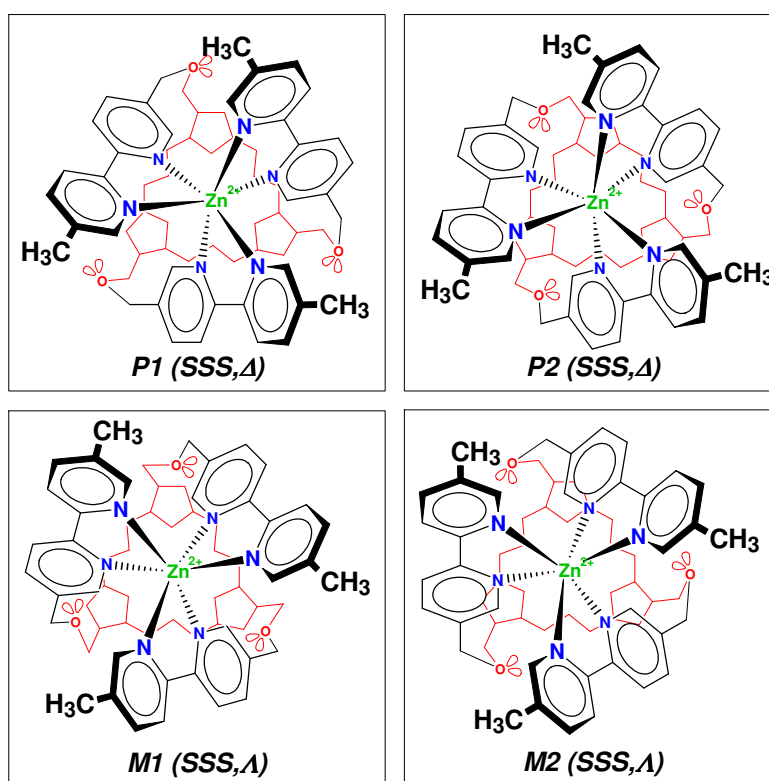
Tabelle 12: Metallkomplexe von **14** mit zweiwertigen Metallen (Messlösungen: $[\mathbf{14}] = [\text{M}^{2+}] = 5.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, MeOH-MeCN 1/1).

5.6.3. Modellierung der Komplexe

Die Prädeterminierung der Chiralität am oktaedrisch koordinierten Metallzentrum der Trisbipyridyl-Komplexe wurde zusätzlich durch QM-Rechnungen ermittelt. Für den Komplex **14**· Zn^{2+} wurden vier unterschiedliche Vorzugskonformationen in Betracht gezogen. Einerseits ist entweder eine helikale Anordnung der Bindungsarmen im Uhrzeigersinn (Δ - bzw. P -Konfiguration) oder im Gegenuhrzeigersinn (Λ - bzw. M -Konfiguration) möglich. Andererseits kann die Methylenetherbrücke zwischen dem Oxazolring der Plattform und dem Bipyridinarm zwei mögliche Stellungen einnehmen. Und zwar könne die nach außen zeigenden, nichtbindenden Elektronenpaare des Sauerstoffatoms einen positiven ($M1$ und $P1$) oder einen negativen Drehsinn ($M2$ und $P2$) um die C_3 -Hauptachse des Moleküls aufweisen. Die Ausrichtung der n-Orbitale des Ethersauerstoffs steht mit dem $\text{C5}(\text{Oxazol})\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2(\text{Bipy})$ -Diederwinkel in Zusammenhang. Bei den Konformationen $M1$ und $P1$ hat diese Torsion einen positiven, bei $M2$ und $P2$ einen negativen Wert. Relative Stabilitäten für die vier Konformationen (Schema 101) des Zn(II)-Komplexes wurden mit der Gaussian 03 Software berechnet.²⁰¹ Für die einzelnen Konformationen wurde zunächst eine Geometrieoptimierung auf HF/3-21G* Niveau durchgeführt, dann auf B3LYP/6-31G* bzw. BP86/6-31G* Niveau wurden Single-Point Energien berechnet. Die Ergebnisse sind in der

Experimenteller Teil

Tabelle 13 aufgeführt und zeigen klar, dass die Λ -Konfiguration mindestens um 12 kJmol^{-1} ($\approx 98.3 \%$ de bei 293K) stabiler ist als die Konformationen entgegengesetzter Helizität. Eine Prädeterminierung der Chiralität von oktaedrisch koordinierten Metallzentren ist also auch im Falle des Bipyridyl-Liganden **14** vorhanden, obwohl die Stabilisierung der Λ -Konfiguration wesentlich geringer ist als bei den Triscatechol-Komplexen **13a-f**. Auf Grund der immensen Höhe der molaren Elliptizitäten des Zn(II)-Komplexes lässt sich aber die Aussage treffen, dass auch der Ligand **14** Komplexe in Lösung mit einem Diastereomerenüberschuss höher als 95% bildet.



Schema 101: Schematische Darstellung der möglichen Vorzugskonformationen von **14·Zn²⁺**.

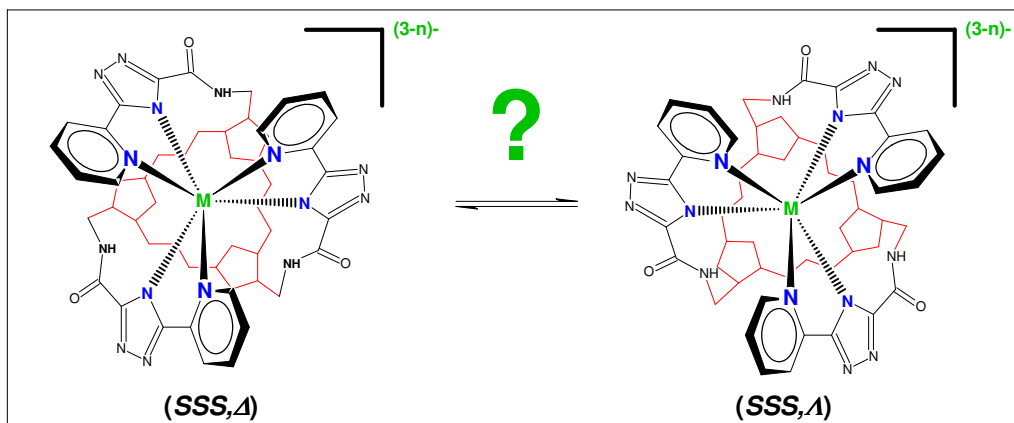
Methode	Basissatz	Verfahren	$\Delta E \text{ [kJ/mol]}$			
			<i>M1</i>	<i>M2</i>	<i>P1</i>	<i>P2</i>
B3LYP	6-31G*	Single Point	0.0	0.4	11.6	37.8
BP86	6-31G*	Single Point	0.0	5.3	28.0	37.9

Tabelle 13: Berechnete relative Energien der Konformationen von **14·Zn²⁺**.

Experimenteller Teil

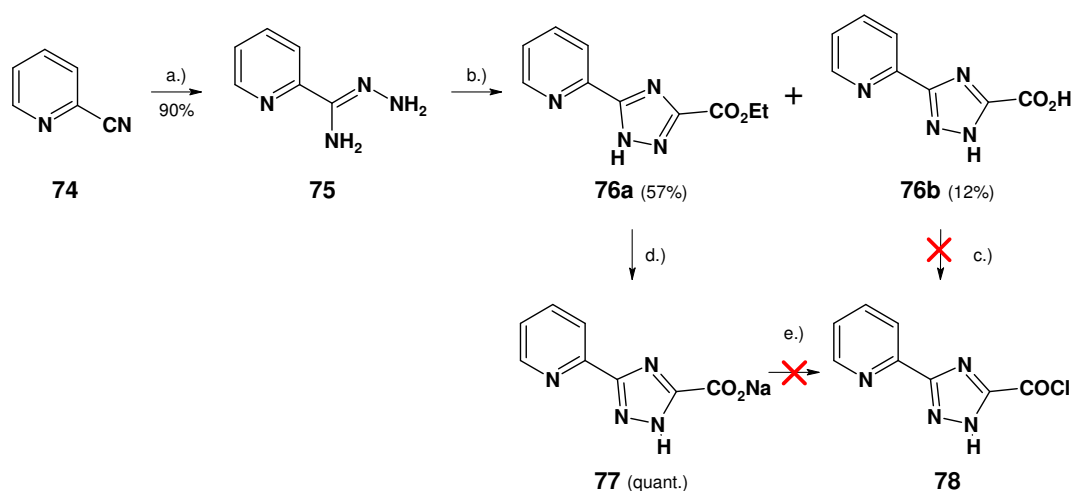
5.7. Syntheseveruche eines C_3 -symmetrischen Pyridyltriazol-Liganden

Zur Erweiterung unseres C_3 -Ligandsystems mit dem Tris(pyridyltriazol)-Ligand **15** wurden zunächst Versuche zur Darstellung der 1,2,4-Triazol-Bindungsarm in Form eines entsprechenden Acylierungsmittels vorgenommen (Schema 103).



Schema 102: Schematische Darstellung der möglichen Konfigurationen der Komplexe vom Ligand **15**.

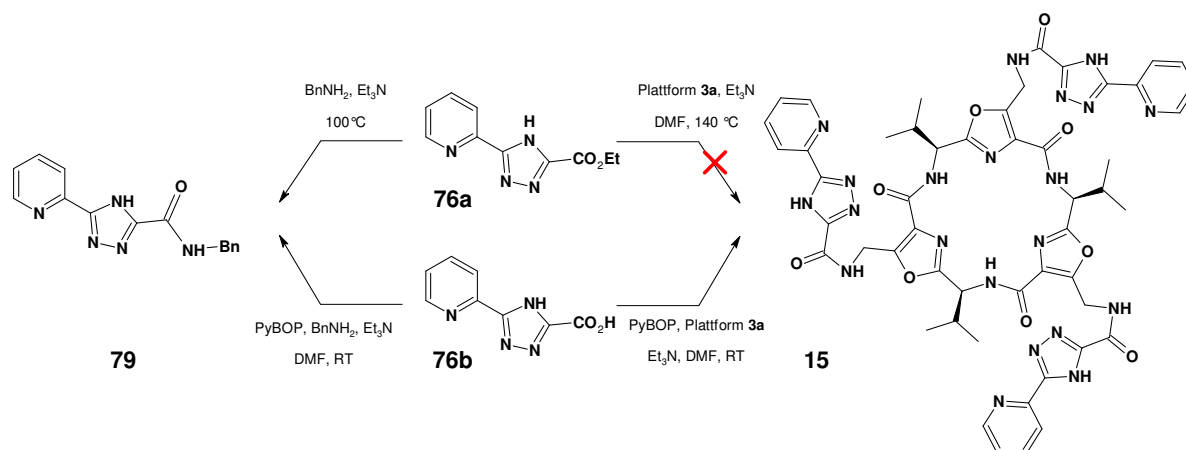
Der erste Schritt war die nukleophile Addition von Hydrazinhydrat an 2-Cyanopyridin (**74**) in Ethanol und ergab 2-Pyridylamidrazon (**75**) mit einer Ausbeute von 90%.²⁰² Nach der Vorschrift von *Haasnoot et al.* wurde **75** mit vier Äq. Diethyloxalat unter Rückfluss in Ethanol umgesetzt.²⁰³ Bei der Reaktion bildete sich in Folge partieller Hydrolyse ein Produktgemisch bestehend aus dem gewünschten Triazolethylester (**76a**) und der Triazolcarbonsäure (**76b**). Bei der Aufarbeitung konnte **76b** einfach und ohne Verunreinigungen durch Abfiltrieren aus dem kalten Reaktionsgemisch isoliert werden. Der Ester **76a** wurde aus der Mutterlauge durch Flash-Chromatographie gewonnen. Auf Grund kernresonanzspektroskopischer Untersuchungen lässt sich die Aussage treffen, dass die Carbonsäure **76b** in DMSO bei Raumtemperatur als $2H$ -1,2,4-Triazol-Isomer vorliegt, während der Ester **76a** ein Gemisch bestehend aus 90% der $1H$ -1,2,4-Triazol-Form und 10% der $2H$ -1,2,4-Triazol-Form darstellt. Um den Rezeptorarm als Säurechlorid herzustellen, wurde **76b** mit reinem Thionylchlorid bei Siedetemperatur behandelt. Nach achtestündigem Kochen konnte kein Umsatz festgestellt werden. ESI-MS Massenspektren der Versetzungsproben mit kleinen Aminen (Ethylamin, Isopropylamin) wiesen auf keine Amidprodukte hin.



Schema 103: a.) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH, RT; b.) $(\text{CO}_2\text{Et})_2$, Δ ; c.) SOCl_2 , Δ ; d.) NaOH, EtOH, 80°C; e.) SOCl_2 , Δ .

Im nächsten Versuch wurde **76a** nach Zugabe von 1.15 Äq. festem Natriumhydroxid in Ethanol unter Rückfluss gerührt und durch Auftrocknen im Vakuum wurde das Natriumsalz **77** hergestellt. Unter Einwirkung von heißem Thionylchlorid konnte aber auch mit diesem Edukt das Säurechlorid nicht gewonnen werden, sogar die Zugabe von DMF in katalytischer Menge (bis zu 10 mol%) erwies sich als erfolglos. Die Ursache für das Versagen der Säurechloridbildung kann die extrem niedrige Löslichkeit der Triazolcarbonsäure bzw. ihres Natriumsalzes in Thionylchlorid sein.

In der dritten Probe wurde versucht, den Triazolethylester als Acylierungsmittel einzusetzen, obwohl dafür Beispiele mit 1*H*-1,2,4-Triazol-Derivaten in der Fachliteratur kaum aufzufinden sind.²⁰⁴ In einem Vorversuch konnte der Ester **76a** mit 1.2 Äq. Benzylamin und 10 Äq. Triethylamin bei 100°C zu dem entsprechenden Benzamid **79** effektiv umgesetzt werden (Schema 104). Diese Reaktion findet nicht in der Lösungsphase, sondern in der Schmelze statt. Auf Grund dieser Erfahrung wurde die tripodale Aminoplattform **3a** mit dem Ester in DMF-Lösung angesetzt: Es konnte aber nicht einmal nach 12 Stunden Behandlung bei 140°C das Produkt mittels ESI-MS nachgewiesen werden, die Edukte blieben unverändert.

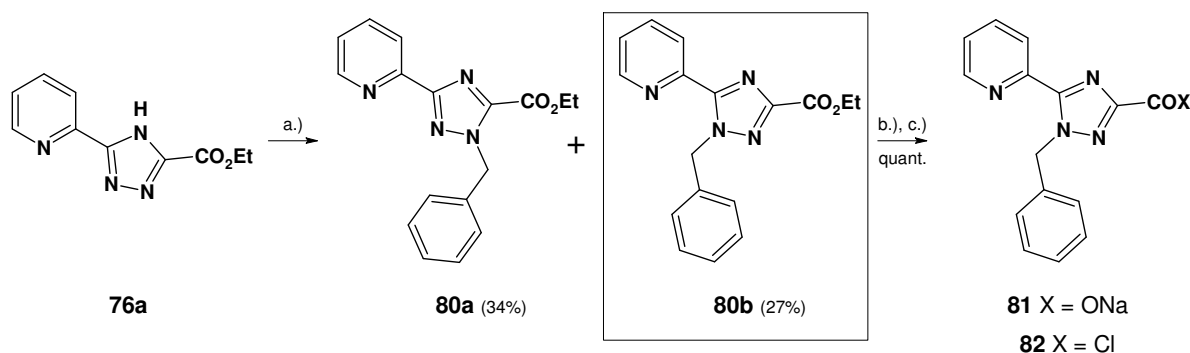


Schema 104: Acylierungsversuche mit Triazolester **76a** und Triazolcarbonsäure **76b**.

Anschließend wurde mit diversen Peptidkopplungsreagenzien versucht, die Plattform **3a** mit drei Triazolcarbonsäuren durch Amidbindungen zu verbinden. In Vorversuchen mit Benzylamin wurden CDI (in THF), PyBOP (in DMF) und FDPP (in DMF) ausprobiert, wobei mit CDI gar keine Amidbildung stattfand. Bei den Ansätzen mit den beiden anderen Peptidkopplungsreagenzien konnte mittels HR-ESI-MS die Bildung vom Ligand **15** eindeutig nachgewiesen werden (berechnete/gefundene Masse für $[\text{C}_{51}\text{H}_{51}\text{N}_{21}\text{O}_9+\text{H}]^+$: 1102.4246/1102.4251; $[\text{C}_{51}\text{H}_{51}\text{N}_{21}\text{O}_9+\text{Na}]^+$: 1124.4068/1124.4071). Die sehr geringe Intensität der Signale deutete aber auf einen geringfügigen Umsatz der Edukte hin, so dass das Produkt auf DC-Fertigfolien, trotz aller Bemühungen nicht erfasst werden konnte und die Isolierung des Liganden in reiner Form scheiterte.

Zuletzt wurde ein alternativer Syntheseweg erarbeitet, indem der letzte Schritt der Darstellung von **15** mit einer katalytischen Hydrogenolyse von N-Benzylschutzgruppen der Triazolbindungsarme geplant war. Die schlechte Löslichkeit von 1*H*-1,2,4-Triazol-Derivaten hat bereits die Säurechloridbildung unmöglich gemacht. Daneben besitzt das Benzamid **79** eine extrem hohe Polarität, für den Ligand mit drei ähnlichen Armen ist eine noch höhere Polarität zu erwarten, was leicht zu unumgänglichen Schwierigkeiten bei der chromatographischen Trennung führen könnte. Für beide Eigenschaften ist eindeutig die freie NH-Gruppe im Azolring verantwortlich, deshalb lag die Idee nah, diese mittels einer Schutzgruppe zu maskieren. Dazu wurde der N-benzylierte Rezeptorarm **82** hergestellt (Schema 105).

Experimenteller Teil



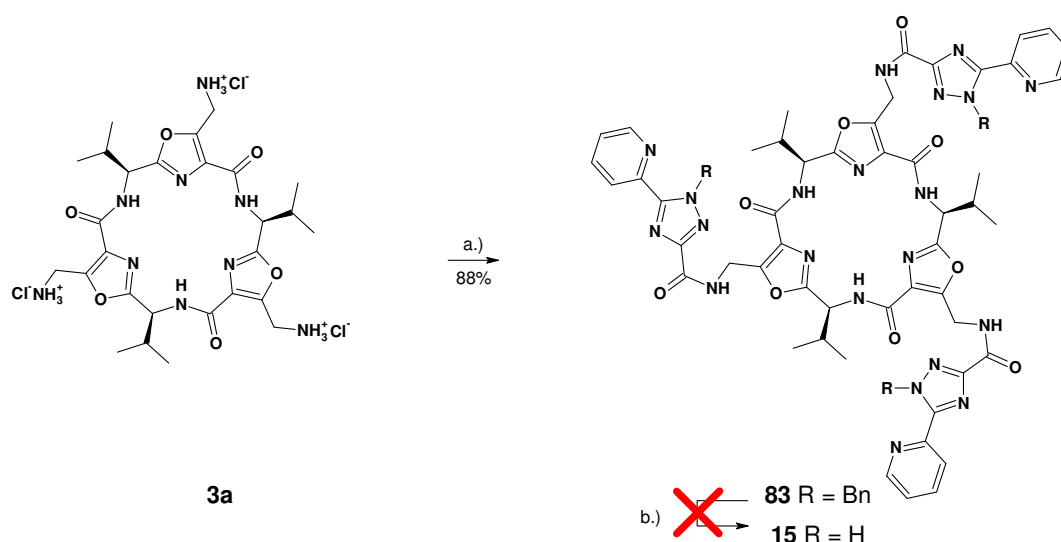
Schema 105: a.) 1. NaH, DMF, 0°C 2. BnBr, DMF, 0°C RT; b.) NaOH, EtOH, RT; c.) SOCl₂, Δ.

Die Behandlung von **76a** in trockenem DMF mit Natriumhydrid und anschließend mit Benzylbromid führte anstatt der vorstellbaren dreien nur zu zwei Regioisomeren: 2-Benzyl-3-(ethoxycarbonyl)-5-(pyridin-2'-yl)-1,2,4-triazol (**80a**, 34%) und 1-Benzyl-3-(ethoxycarbonyl)-5-(pyridin-2'-yl)-1,2,4-triazol (**80b**, 27%), die mittels Säulenchromatographie einwandfrei getrennt werden konnten. Die Strukturzuordnung der beiden Produkte erfolgte mit der Hilfe von 2D-NMR Experimenten (¹H, ¹H-COSY, ¹³C, ¹H-HMQC und ¹³C, ¹H-HMBC).

Zur weiteren Arbeit wurde das Regioisomer **80b** verwendet, in welchem sich die sterisch anspruchsvolle Benzylgruppe von der Esterfunktion weiter entfernt befindet. Dadurch sollten mögliche sterische Probleme bei der Acylierung der Plattform bzw. bei der Entfernung der Benzylgruppe vermieden werden. **80b** wurde mit 1.05 Äq. Natriumhydroxid in Ethanol bei Raumtemperatur behandelt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und vollständiger Trocknung im Vakuum wurde das Natriumsalz **81** isoliert. **81** wurde mit siedendem Thionylchlorid binnen 3 Stunden einwandfrei in den Säurechlorid **82** überführt. Das Säurechlorid wurde nach der Entfernung des überschüssigen Thionylchlorids nicht von dem begleitenden Natriumchlorid befreit, sondern direkt für die nächste Stufe eingesetzt. Die Acylierung der Plattform **3a** mit **82** lieferte den geschützten Ligand **83** mit 88% Ausbeute (Schema 106).

Zuletzt wurden Versuche vorgenommen, die Benzylschutzgruppe durch katalytische Hydrierung zu entfernen. Die Versuche wurden unter atmosphärischen Druck mit Pd-Aktivkohle (5% und 10%) bzw. Pd(OH)₂-Aktivkohle (20%) durchgeführt, als Lösungsmittel wurden Methanol bzw. ein Methanol-Salzsäure-Gemisch ausprobiert, jedoch konnte in keinem Fall eine Umsetzung des Eduktes erzielt werden. Mit ESI-MS konnte nicht einmal in Spuren eine partielle Debenzylierung festgestellt werden, nach Aufarbeitung wies das ¹H-NMR-Spektrum keine Änderungen im Vergleich zum Edukt auf.

Experimenteller Teil



Schema 106: a.) **82**, Et₃N, DCM, 0-5°C RT; b.) H₂/Pd(OH)₂/C, MeOH, 0.1 MPa, RT.

Ein Vergleich der CD- und UV-Spektren von **3a** und **83** wird in der Abbildung 29 dargestellt. Der Beitrag der drei N-benzylgeschützten Pyridyltriazolarme zur Absorption der Grundplattform ist eindeutig zu erkennen, während die CD-Kurven, im Einklang mit frei rotierenden Chromophoren in **83** keinen signifikanten Unterschied aufweisen.

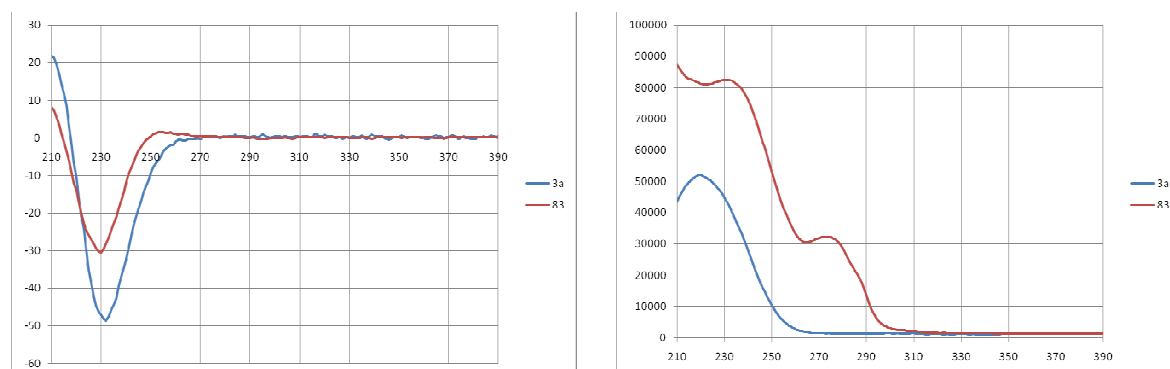
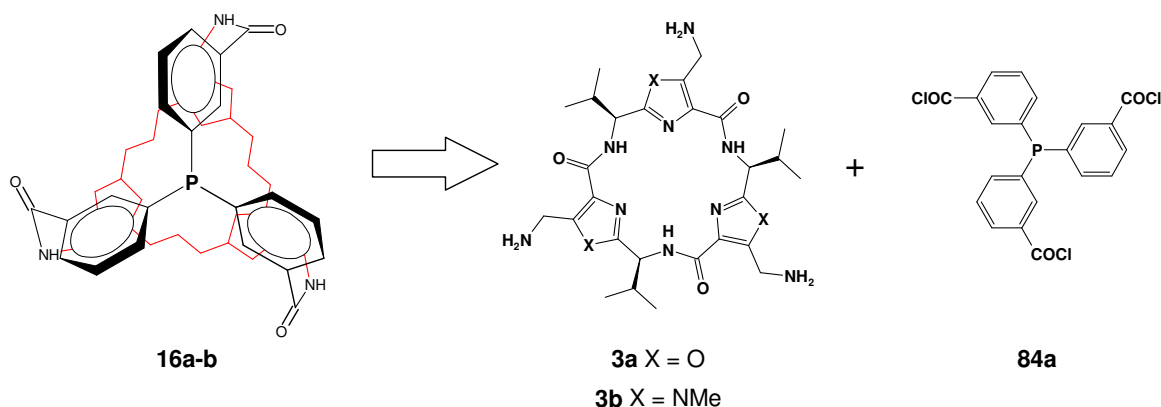


Abbildung 29: Vergleich der CD- und UV-Absorptionsspektren von Plattform **3a** ($c = 7.5 \cdot 10^{-6}$ M in MeOH) und geschütztem Ligand **83** ($c = 1.00 \cdot 10^{-5}$ M in MeOH-H₂O 90/10); links: $Y(X) = \Delta\epsilon(\lambda)$ <l mol⁻¹ cm⁻¹ // nm>; rechts: $Y(X) = \epsilon(\lambda)$ <l mol⁻¹ cm⁻¹ // nm>.

Experimenteller Teil

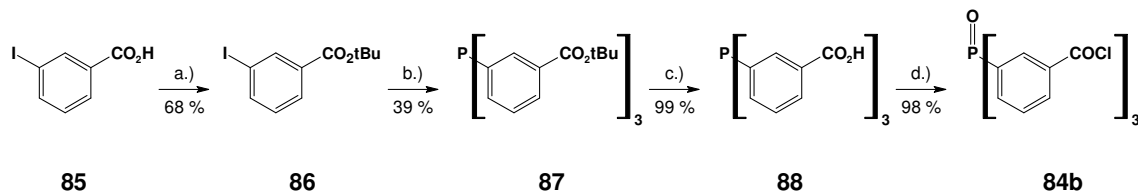
5.8. Synthese und Untersuchung chiraler propellerartiger Triarylphosphine und -phosphinoxide

Die Synthese der Phosphinpropeller **16a** und **16b** wurde ausgehend von zwei Modulen, einerseits aus der entsprechenden chiralen Aminomethylazolplattform **3a** bzw. **3b**, andererseits aus dem dreiwertigen C_3 -symmetrischen Carbonsäurechlorid **84a**, geplant (Schema 107).



Schema 107: Modulen der Phosphinpropeller **16a** und **16b**.

Der „untere“ Teil ist aus 3-Iodbenzoesäure in vier Syntheseschritten zugänglich (Schema 108). Dabei wurde zunächst das Edukt mit Pyrokohlensäure-di-*tert*-butylester und 4-Dimethylaminopyridin in Dichlormethan bei Raumtemperatur zum 3-Iodbenzoesäure-*tert*-butylester **86** umgesetzt.²⁰⁵ Im nächsten Schritt erfolgten die Transmetallierung von **86** mit Isopropylmagnesiumchlorid und die dreifache Substitution von Phosphortribromid mit dem gebildeten Grignard-Reagenz.²⁰⁶ Der Phosphintricarbonsäure-*tert*-butylester **87** konnte mit einer Ausbeute von 39% isoliert werden. Die *tert*-Butyl-Schutzgruppen von **87** wurden mit Chlorwasserstoffgas in Ethylacetat einwandfrei abgespalten und die Tricarbonsäure **88** wurde quantitativ und trotz des sauren Reaktionsmediums ohne Oxidation (^{31}P -NMR: $\delta = -6.98$ ppm; ESI-MS: $m/z = +395.0679$) erzeugt.



Schema 108: a.) Boc_2O , 4-DMAP, DCM, RT; b.) 1. *i*-PrMgCl, THF, -78°C ; 2. PBr_3 , -78°C RT; c.) HCl/EtOAc , RT; d.) SOCl_2 , Δ .

Die Behandlung von **88** mit siedendem Thionylchlorid unter Argon-Schutzgas ergab das Säurechlorid **84b** mit einer spontanen Oxidation des Phosphorzentrums. Dies wurde einerseits

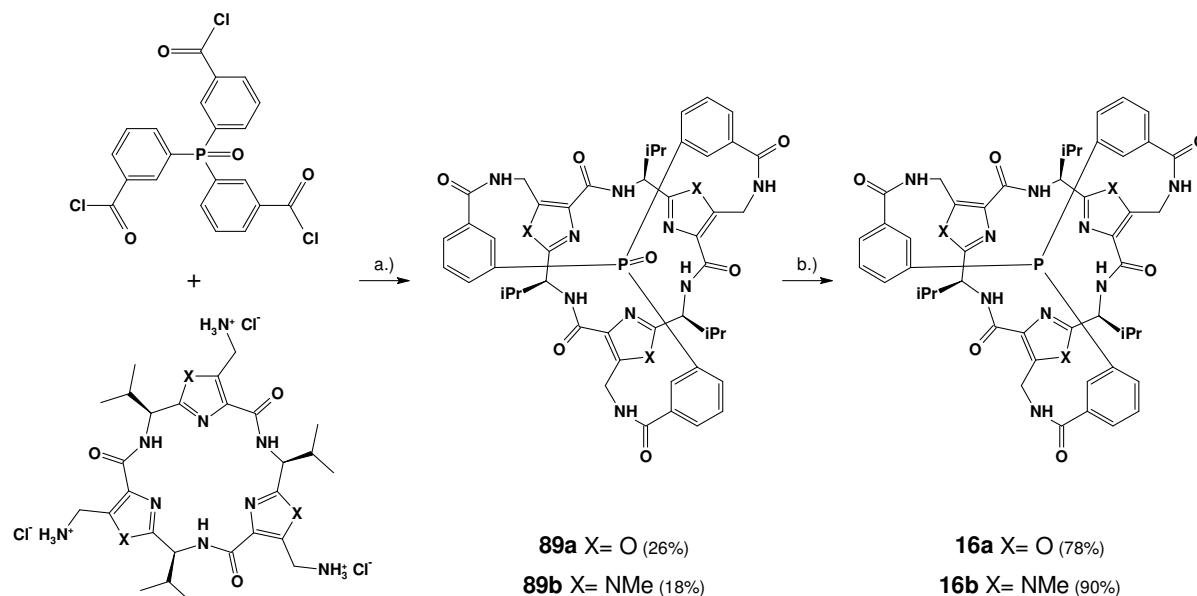
Experimenteller Teil

durch ^{31}P -NMR Messung ($\delta = +25.20$ ppm), andererseits durch die Änderung der $^2\text{J}^{\text{P,C}}$ -Kopplungskonstanten im ^{13}C -NMR Spektrum (Phosphin: 21 Hz, Phosphinoxid: 106 Hz) sofort ersichtlich. Dieser Befund wurde auch durch ESI-MS Messung der Acylierungsprodukte mit einfachen Aminen (Isopropylamin: $m/z = 534.2516$ für $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4\text{P}^+$; Methylamin: $m/z = 450.1577$ für $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{P}^+$) bestätigt. Die Oxidation zum Phosphinoxid geschieht trotz aller Maßnahmen, den Sauerstoff während des Reaktionsvorgangs (Entgasung des SOCl_2 durch Ar-Einleiten, Schutzgasatmosphäre und Überdruck in der Apparatur) und Aufarbeitung (Eindampfen unter Ar/Vakuum-Atmosphäre) auszuschließen.

Im Weiteren wurde das dreiwertige Arylcarbonsäurechlorid **84b** mit den Aminomethyl Plattformen **3a** und **3b** umgesetzt (Schema 109). Um möglichst nur bimolekulare Kopplungsprodukte zu erhalten, wurden die beiden Komponenten in einem Molverhältnis von 1.2:1 und bei großer Verdünnung ($c = 0.0033$ M an Plattform) verwendet. Die gewünschten Phosphinoxid-Kavitanden **89a** und **89b** konnten mit einer Ausbeute von 26% bzw. 18% isoliert werden. Als Nebenprodukt fiel aus der Reaktionsmischung immer ein grauer, pulverartiger Feststoff aus, der weder durch NMR (breite Signale) noch durch ESI-MS charakterisiert werden konnte. Es handelt sich dabei wahrscheinlich um Oligo- bzw. Polyamide unterschiedlicher Kettenlänge und Verzweigung.

Die Phosphinoxid-Kavitanden konnten mit Trichlorsilan in die entsprechenden Triarylphosphine umgewandelt werden.²⁰⁷ Die Phosphine **16a** und **16b** erwiesen sich als äußerst oxidationsempfindliche Substanzen. Obwohl die säulenchromatographische Reinigung keine Schwierigkeiten bereitete, wurden beide Substanzen in Chloroform aufgelöst ohne Schutzgas zum Phosphinoxid oxidiert.

Experimenteller Teil



Schema 109: a.) Et₃N, DCM, RT; b.) HSiCl₃, Benzol oder Chloroform, Δ.

Das ¹H-NMR-Spektrum von **89a** weist unabhängig vom Lösungsmittel (CDCl₃, C₆D₆) eine perfekte C₃-Symmetrie auf, wobei die Substanz in Benzol nur schlecht löslich ist. Die Zuordnung sämtlicher ¹H- und ¹³C-NMR Signale wurde mit Hilfe von 2D-NMR-Experimenten (HH-COSY, HMQC und HMBC) vorgenommen (Abbildung 30 und Tabelle 14). Unter den aromatischen Protonen besitzt das Wasserstoffsignal „h“ in *para*-Position zur Carbonylgruppe die größte Tieffeldverschiebung (δ = 8.20 ppm), während der Wasserstoff „i“ zwischen den CO- und PO-Gruppen im Gegensatz zu dem freien Triarylphosphin-Modul hier am stärksten abgeschirmt ist (δ = 6.82 ppm). Das Signal bei 8.20 ppm weist ein Dublett vom Dublett (ddd) auf, entsprechend den ³J^{P,H} (11.4 Hz), ³J^{H,H} (7.3 Hz) und ⁴J^{H,H} (1.6 Hz) Kopplungen. Das Signal des anderen Protons neben dem Phosphor bei 6.82 ppm erscheint auf Grund der hohen Heterokopplung (³J^{P,H} = 13.6 Hz) und zweier *meta*-Homokopplungen (⁴J^{H,H} = 1.6 Hz) als ein Dublett vom Triplett (dt). Die δ-Werte der beiden anderen Aromaten-Wasserstoffe nehmen eine Mittelstellung ein und sind recht ähnlich. Das Multipllett (ddd) bei 7.68 ppm mit einem *ortho*-Homokopplung (³J^{H,H} = 7.6 Hz) und zwei gleichen *meta*-Homokopplungen (⁴J^{H,H} = 1.6 Hz) gehört der Position „f“. Dem (pseudo)Triplett vom Dublett Signal (td) bei 7.65 ppm ist der Wasserstoff „g“ zuzuordnen. Hierbei sind zwei gleich große *ortho*-H,H-Kopplungen (³J^{H,H} = 7.6 Hz) und eine P,H-Kopplung (⁴J^{P,H} = 2.5 Hz) für die Aufspaltung verantwortlich.

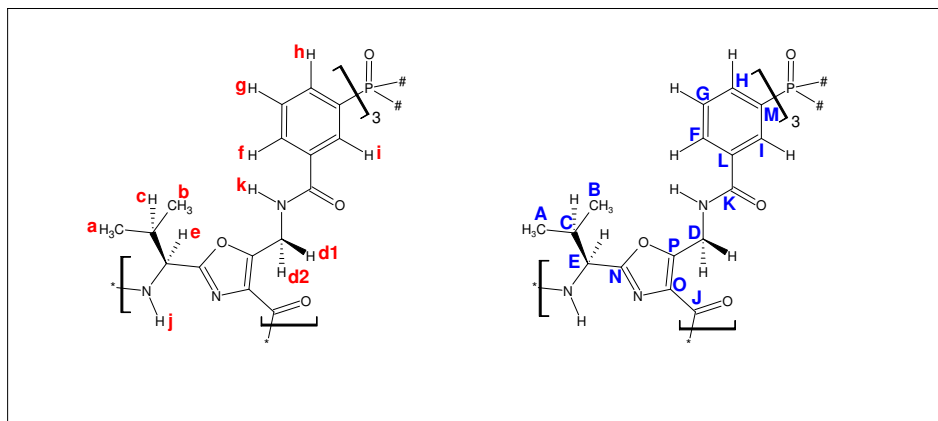


Abbildung 30: Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -NMR-Signale von **89a**.

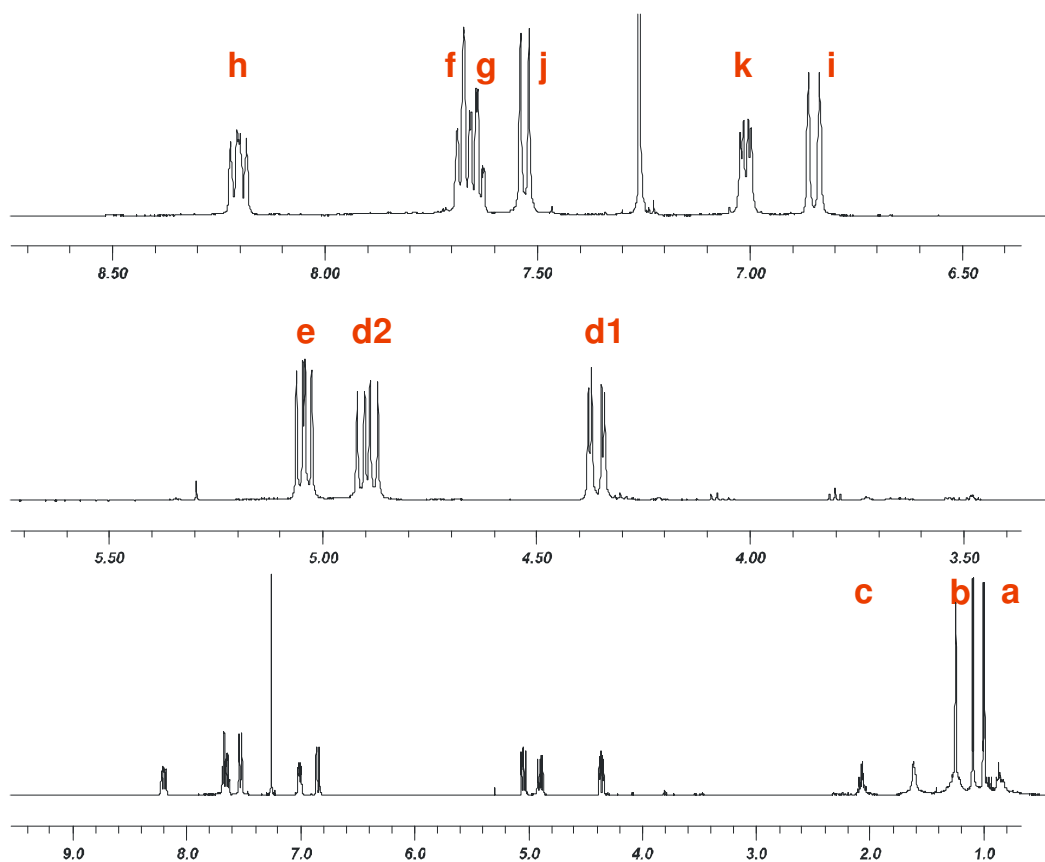


Abbildung 31: ^1H -NMR-Spektrum von **89a** (500 MHz, CDCl_3 , 5 mg/ml).

Die Amidgruppe der Seitenarme weist ein Dublett vom Dublett bei 7.02 ppm auf. Diese signifikante Hochfeldverschiebung (Vergleiche mit **71a**, **71b** oder **89a-b**) ergibt sich höchstwahrscheinlich dadurch, dass sich die Amidgruppe in dem abschirmenden Kegel eines präorganisierten Benzolrings befindet. Entsprechend unserer Erwartungen findet man bei **89a** unterschiedliche $^3J^{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten (9.1 Hz und 3.8 Hz) mit den diastereotopen H-Atomen der CH_2 -Gruppe, hindeutend auf eine helikale Verdrehung der Seitenarme und Fixierung der Konformation: im Falle eines um die $\text{CH}_2\text{-NH}$ -Bindung frei rotierenden Seitenarmes oder einer schnellen Helizitätsinversion wäre eine Triplettaufspaltung

Experimenteller Teil

entsprechend den gleichen Kopplungskonstanten zu beobachten. Die Protonensignale des Plattformgrundgerüsts weisen ähnliche chemische Verschiebungen mit gleicher Multiplizität auf wie im Falle der Vorläufer-Verbindungen **59a**, **62a**, **63a**. Im ^{13}C -NMR-Spektrum von **89a** werden ebenfalls alle Signale entsprechend den Ausgangsverbindungen widerspiegelt. Im Triarylphosphinoxid-Teil werden auch die P,C-Kopplungskonstanten aus dem entsprechenden Säurechlorid beibehalten. Bemerkenswert ist aber die Tieffeldverschiebung des Kohlenstoffes „F“ um fast 6 ppm (135.5 – 129.6 ppm), die wahrscheinlich auf die erzwungene Koplanarität des Benzolrings mit der elektronziehenden Amidgruppe zurückzuführen ist.

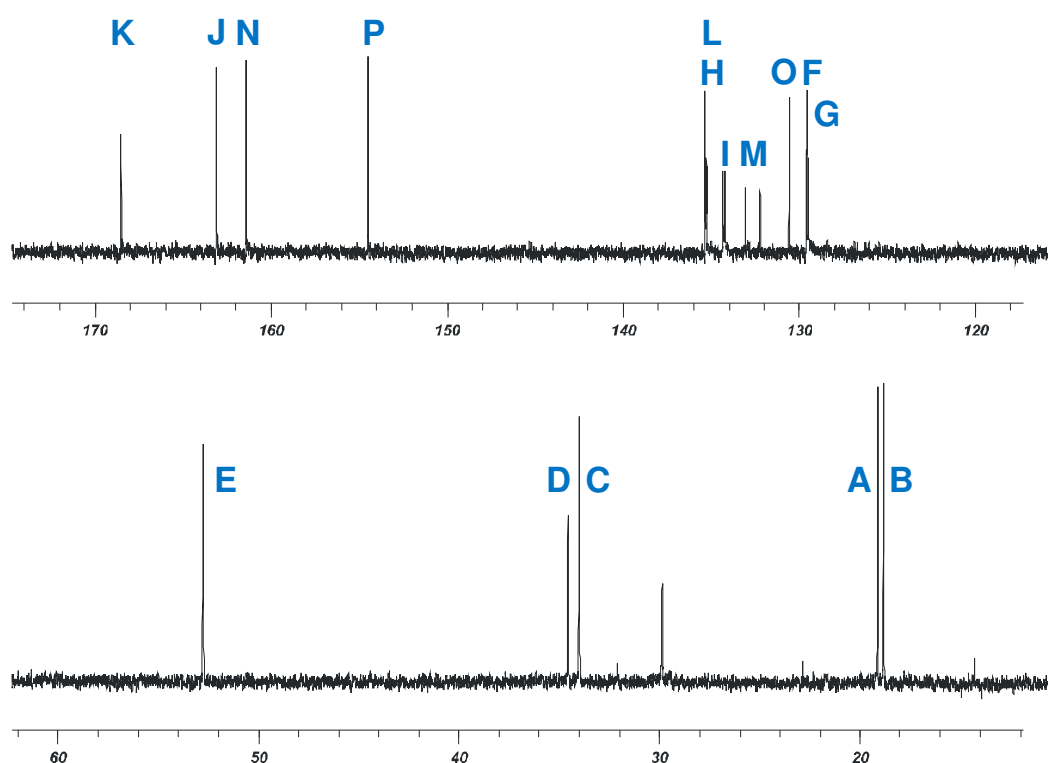


Abbildung 32: ^{13}C -NMR-Spektrum von **89a** (125 MHz, CDCl_3 , 5 mg/ml).

Bei der ^1H -NMR Untersuchung des entsprechenden Imidazol-Phosphinoxid Kavitanen **89b** konnte ein unerwartetes Phänomen beobachtet werden. Das ^1H -NMR-Spektrum gemessen sofort nach der Auflösung in CDCl_3 , zeigte alle Signale verdoppelt, beinahe mit einem Integralverhältnis von 1:1 (Abbildung 33). Nach etwa einer Stunde wurde die Messung wiederholt und es wurde ein Spektrum mit einem Signalsatz erhalten. Zunächst wurde vermutet, dass es um die Komplexbildung eines CDCl_3 -Moleküls handelt. Diese Annahme wurde durch ESI-MS Messung bestätigt. Das Massenspektrum aus der NMR-Probe ergab neben den Signalen des Moleküls (981.4332 für $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1003.4103 für $[\text{M}+\text{Na}]^+$) auch die entsprechenden CDCl_3 @**89b** Adduktensignale (1102.3476 für $[\text{M}+\text{CDCl}_3+\text{H}]^+$, 1124.3295 für $[\text{M}+\text{CDCl}_3+\text{Na}]^+$), während bei Proben ohne Kontakt mit Chloroform die letzteren beiden

Experimenteller Teil

nicht zu beobachten waren. Das komplexierte Chloroform ließ sich durch Trocknung im Feinvakuum (0.5-2.0 mbar, 50°C) nicht entfernen. Bei wiederholter ESI-MS-Messung blieb das Addukt signal praktisch mit gleicher Intensität vorhanden. Daraus kann der Rückschluss gezogen werden, dass wahrscheinlich eine Einschlussverbindung gebildet wurde. Auch das ^{31}P -NMR-Spektrum, gemessen gleich nach Auflösung, weist zwei Signale auf: Bei 30.55 ppm für **89b** und bei 33.75 ppm für CDCl_3 @**89b** und nach einer ausreichenden Wartezeit lässt sich nur das letztere detektieren.

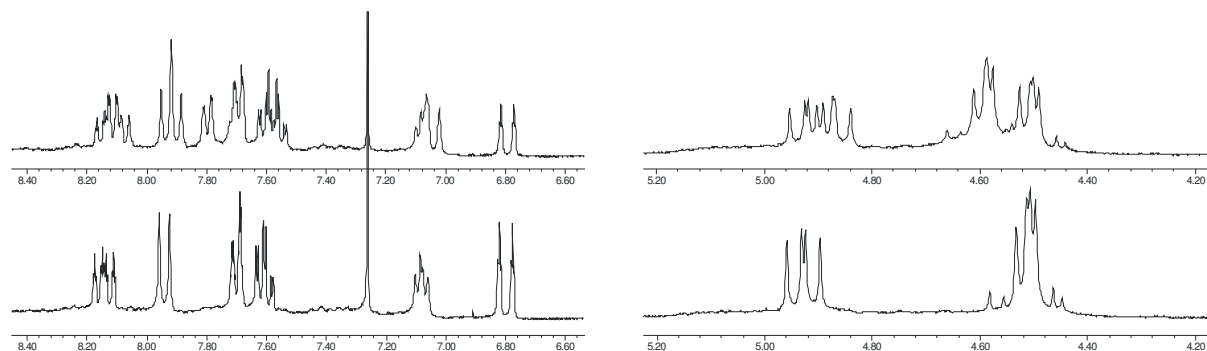


Abbildung 33: ^1H -NMR-Spektrum von **89b** (300 MHz, CDCl_3 , 10 mg/ml); oben: 5 Min. nach der Auflösung, unten: 60 Min. nach der Auflösung.

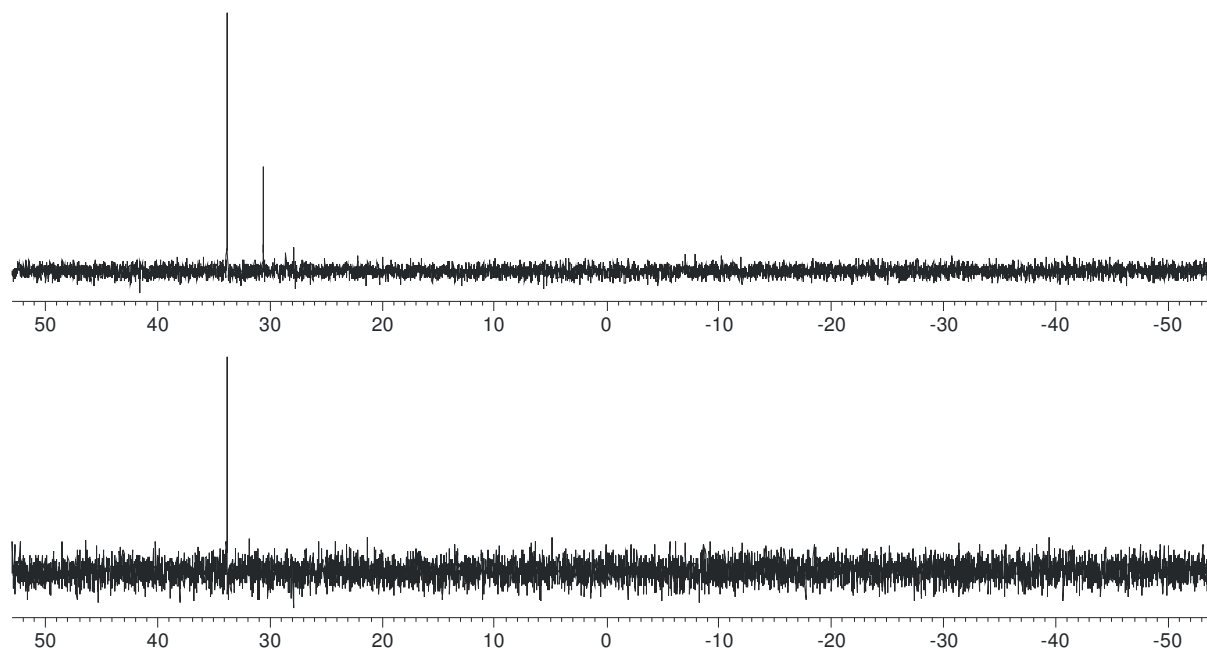


Abbildung 34: ^{31}P -NMR-Spektrum von **89b** (121.5 MHz, CDCl_3 , 10 mg/ml); oben: 5 Min. nach der Auflösung, unten: 60 Min. nach der Auflösung.

Obwohl bei **89a** in CDCl_3 der Vorgang einer Komplexbildung nicht beobachtet werden konnte, wurde aus ESI-MS Messungen ersichtlich, dass auch das Oxazolphosphinoxid in Chloroform als Einschlussverbindung vorliegt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (Dichlormethan-Methanol) wiesen die reinen Fraktionen nur Signale bei $m/z = 942.3340$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) und 964.3148 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) auf. Nach dem Lösen in CDCl_3 und

Experimenteller Teil

Vakuumtrocknung erscheinen weitere Signale im Massenspektrum bei $m/z = 1063.2615$ ($[M+CDCl_3+H]^+$) und 1085.2445 ($[M+CDCl_3+Na]^+$) und es gibt ein klares Indiz dafür, dass sich eine stabile Einschlussverbindung gebildet hat.

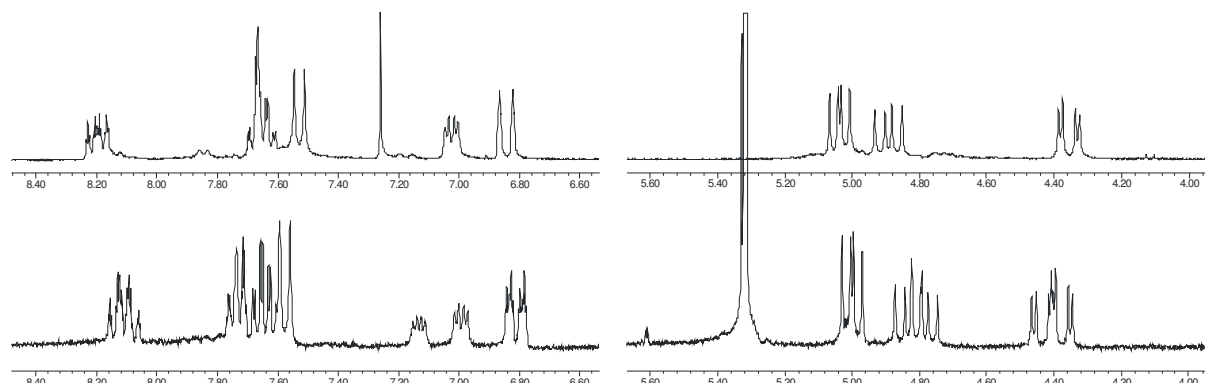


Abbildung 35: 1H -NMR-Spektrum von **89a** (300 MHz); oben: in $CDCl_3$, unten: in CD_2Cl_2 nach Kontakt mit $CDCl_3$.

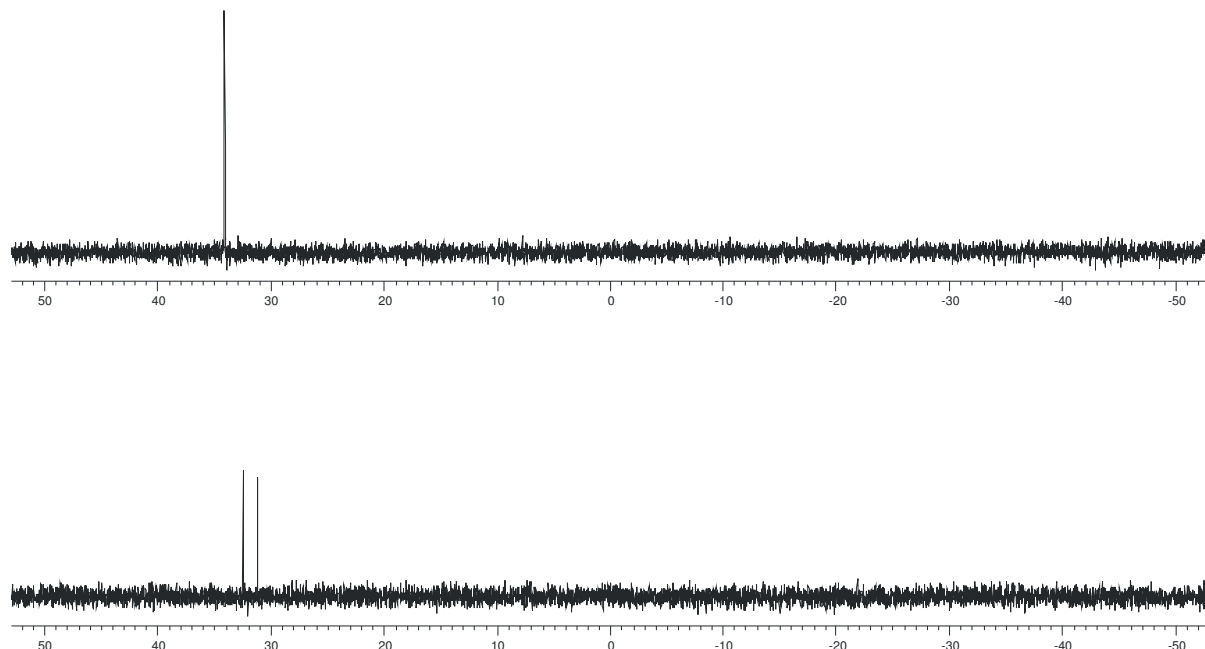


Abbildung 36: ^{31}P -NMR-Spektrum von **89a** (121.5 MHz); oben: in $CDCl_3$, unten: in CD_2Cl_2 nach Kontakt mit $CDCl_3$.

Indem man die Substanz **89a** einmal gelöst in $CDCl_3$ auftrocknet und in CD_2Cl_2 löst, erhält man ein 1H -NMR-Spektrum für ein etwa 1:1 Gemisch zweier Substanzen. Es könnte sich dabei um $CDCl_3@89a$ und $CD_2Cl_2@89a$ handeln. Dichlormethanmoleküle können nur bei einem sehr großen Überschuss ($[CD_2Cl_2] = 15.666$ M; $[CDCl_3] = [89a] = 0.005$ M) effektiv für die Innenräume der Kavitäten konkurrieren und dadurch werden $CDCl_3$ -Moleküle nur bis auf die Hälfte verdrängt. Im ^{31}P -NMR Spektrum sieht man in $CDCl_3$ ein Signal bei $\delta = 30.07$ ppm, während in CD_2Cl_2 zwei Signale beinahe gleicher Intensität bei $\delta = 32.49$ und 31.16 ppm erhalten werden. Dichlormethan wird also durch **89a** wesentlich schwächer

Experimenteller Teil

gebunden als Chloroform. In den ESI-MS-Spektren konnten keine Signale für **CD₂Cl₂@89a** detektiert werden, was bedeutet, dass unter den Vakuumbedingungen der Messung alle Dichlormethanmoleküle die Kavitäten einwandfrei verlassen. Die starke Bindung von Chloroform durch **89a** und **89b** ist wahrscheinlich auf drei wichtige Ursachen zurückzuführen. Einerseits ist es vorstellbar, dass in Abwesenheit von Chloroform (und anderen kleinen Solvensmolekülen) ein oder eher mehrere Sauerstoff- oder Stickstoffmoleküle in der Kavität beherbergt werden. Der Einschluss von Chloroform ist somit entropisch begünstigt. Zweitens soll das dreidimensionale Maß eines CDCl₃-Moleküls dem Volumen des inneren Hohlraums bestens entsprechen. Das heißt, es treten keine *Van-der-Waals* Abstoßungskräfte auf, die die Energie des Komplexes erhöhen. Darüber hinaus sind zwischen Gast und Wirt insgesamt sechs C-Cl... π ²⁰⁸ Wechselwirkungen möglich, die zur Komplexstabilität beitragen. Der dritte Faktor ergibt sich aus der komplementären Form vom Kavitant und Gast durch die gemeinsame C₃-Symmetrie.

Der Einschluss von Chloroform in **89a** und **89b** brachte auch interessante Beobachtungen bei der Reduktion zum Phosphin mit sich. Indem **89a** (zuvor einmal in CDCl₃ gelöst) in siedendem Benzol mit Trichlorsilan behandelt war, wurde ein etwa 30:70 Gemisch von zwei Phosphinen erhalten. Das ³¹P-NMR Spektrum des Rohproduktes in CDCl₃ zeigte zwei Signale: ein scharfes Signal (minor) bei -1.85 ppm und ein breites Signal (major) bei -2.35 ppm. Das ¹H-NMR Spektrum zeigte auch ein Haupt- und ein Nebenprodukt in diesem Verhältnis. Während die ¹H-Signale im Plattformgrundgerüst für beide Substanzen ganz ähnlich, sogar übereinstimmend waren, zeigten die chemischen Verschiebungen der Aromatenprotonen einen signifikanten Unterschied (Abbildung 37). Eine der beiden Komponenten (Nebenprodukt) bewies sich als äußerst instabil: in CDCl₃ wird diese innerhalb weniger Stunden zum Edukt **89a** zurückoxidiert, während die Hauptkomponente ohne Schutzgas bis über eine Woche chemisch unverändert bleibt. Das Hauptprodukt lässt sich durch Säulenchromatographie vom oxidierten Minorprodukt (**89a**) abtrennen und ist gut haltbar. Eine ESI-MS Messung des Hauptproduktes direkt aus der chromatographischen Trennung ergab, dass es sich dabei um den **CDCl₃@16a** Komplex handelt. Beim anderen Reduktionsprodukt kann es sich wahrscheinlich um einen mit Stickstoff bzw. Sauerstoff „gefüllten“ Phosphinkavitant handeln. Beim Auflösen in Chloroform werden die Gasmoleküle durch Chloroform (relativ langsam) verdrängt und dabei kann **16a** teilweise oxidiert werden.

Indem die Reduktion dagegen in CDCl₃ mit Trichlorsilan durchgeführt wird, erhält man einheitlich und praktisch quantitativ den CDCl₃-Einschlussverbindung **CDCl₃@16a**. Es lässt

Experimenteller Teil

sich also ein Interessantes Phänomen beobachten, indem das Wirtmolekül **16a** durch Einlagerung eines Gastmoleküls (CDCl_3) gegenüber Oxidation stabilisiert wird. Die Reduktion von **89b** zum **16b** verläuft ganz analog und ohne Nebenprodukte mit Trichlorsilan in Chloroform. Der Komplex $\text{CDCl}_3@16b$ ist stabil gegenüber Oxidation und lässt sich auch ohne Schutzgasanwendung auf Kieselgel aufreinigen. Das ^1H - und ^{31}P -NMR-Spektren von $\text{CDCl}_3@16b$ in CD_2Cl_2 weist nur ein Set von scharfen Signalen auf, Methylenchloridmoleküle können mit Chloroform nicht um den Hohlraum konkurrieren. Das ESI-MS-Spektrum gemessen aus der Lösung in CD_2Cl_2 weist keine Adduktsignale mit Dichlormethan, wohl aber die mit Chloroform auf.

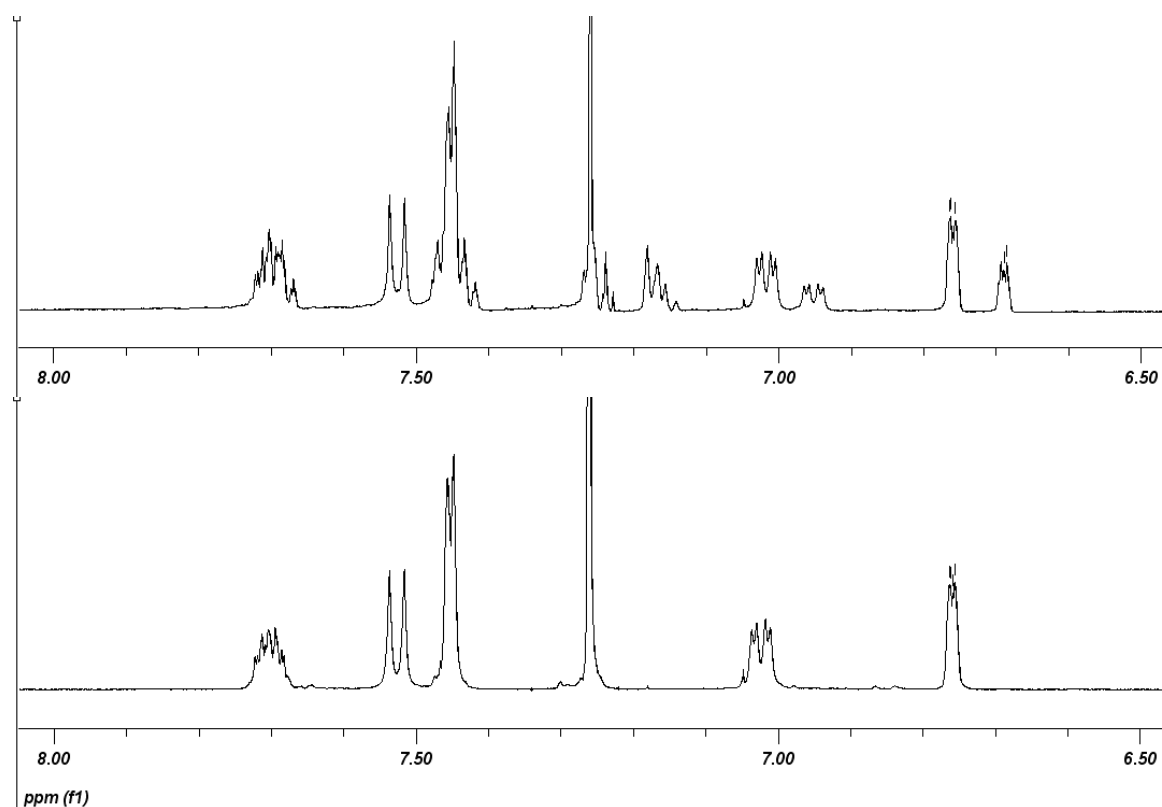


Abbildung 37: ^1H -NMR-Spektrum von **16a** (500 MHz, CDCl_3 , 1 mg/ml); oben: nach Reduktion in C_6D_6 ; unten: nach Reduktion in CDCl_3 .

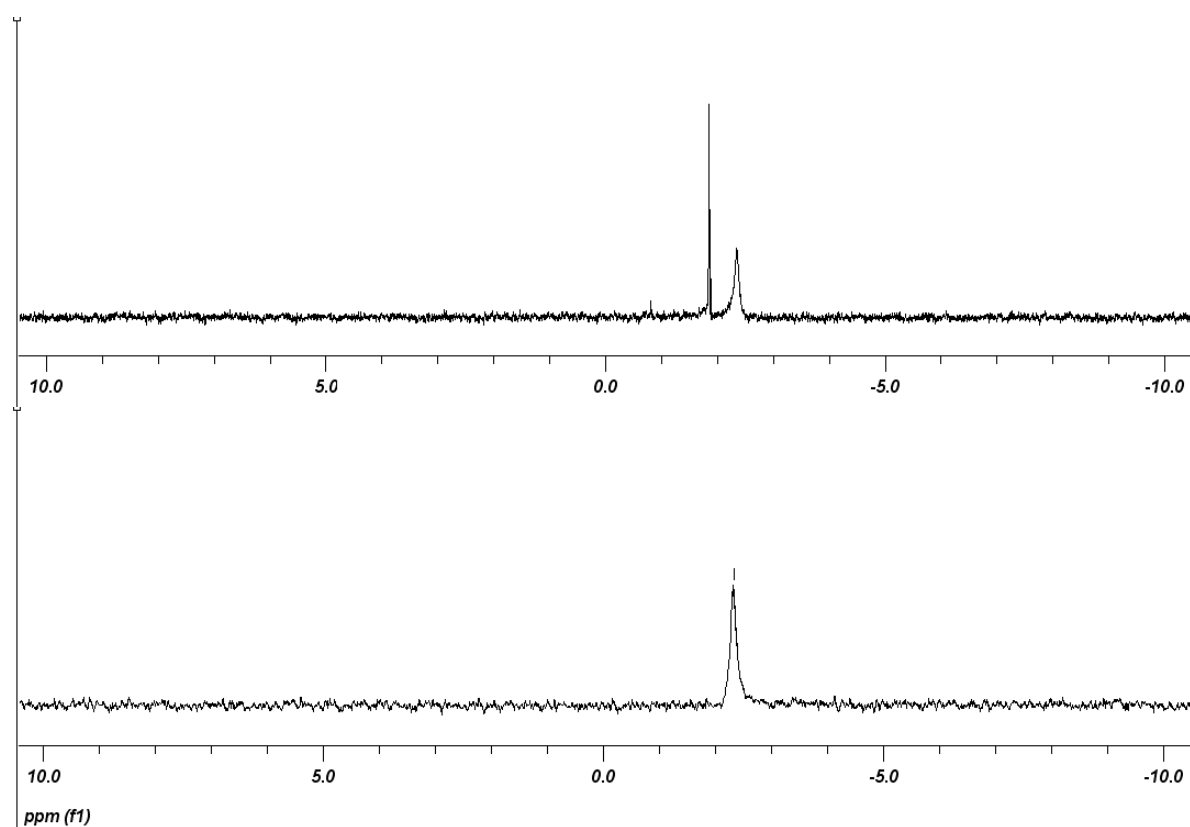


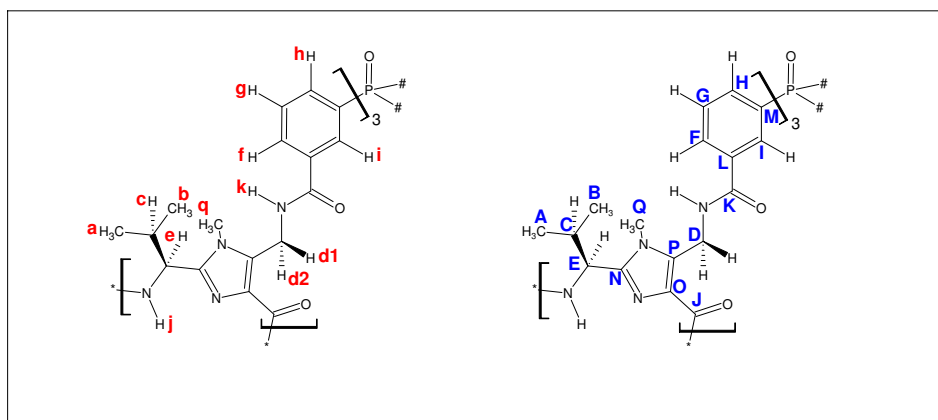
Abbildung 38: ^{31}P -NMR-Spektrum von **16a** (202 MHz, CDCl_3 , 1 mg/ml); oben: nach Reduktion in C_6D_6 ; unten: nach Reduktion in CDCl_3 .

Das ^1H -NMR-Spektrum von **89b** in CDCl_3 weist im Amid- und Aromatenbereich die gleiche Abfolge der Signale mit ähnlichen Verschiebungen und Kopplungskonstanten, wie beim Oxazolkavitand auf. Im ^{13}C -NMR Spektrum gibt es nur signifikante Unterschiede für die Positionen der drei Azolkohlenstoffsignale (Tabelle 14).

Experimenteller Teil

¹ H-NMR δ [ppm] (Multiplizität)			¹³ C-NMR δ [ppm] (J ^{P,C})		
H-Atom	89a	89b	C-Atom	89a	89b
a	1.10 (d)	1.13 (d)	A	18.65	18.85
b	1.01 (d)	0.96 (d)	B	18.94	19.33
c	2.07 (m)	2.12 (m)	C	33.80	34.41
d2	4.89 (dd)	4.55 (dd)	D	34.40	33.20
d1	4.35 (dd)	4.49 (dd)			
e	5.03 (dd)	4.94 (dd)	E	52.60	49.71
f	7.68 (dq)	7.70 (dq)	F	129.40 (3.0 Hz)	130.05 (2.1 Hz)
g	7.65 (td)	7.61 (td)	G	129.34 (12.2 Hz)	129.18 (11.2 Hz)
h	8.20 (ddt)	8.15 (ddt)	H	135.14 (8.4 Hz)	134.89 (8.0 Hz)
i	6.82 (dt)	6.81 (dt)	I	134.10 (13.4 Hz)	133.30 (12.2 Hz)
j	7.54 (d)	7.96 (d)	J	162.95	163.29
k	7.02 (dd)	7.04 (dd)	K	168.35	169.16
			L	135.12 (12.5 Hz)	135.72 (12.7 Hz)
			M	132.47 (106.4 Hz)	132.39 (105.9 Hz)
			N	161.25	148.37
			O	130.42	131.05
			P	154.35	133.29
q	-	3.75 (s)	Q	-	31.00

Tabelle 14: Vergleich der NMR-Eigenschaften von **89a** und **89b**.



Schema 110: Zuordnung der ¹H- und ¹³C-NMR-Signale von **89b**.

Experimenteller Teil

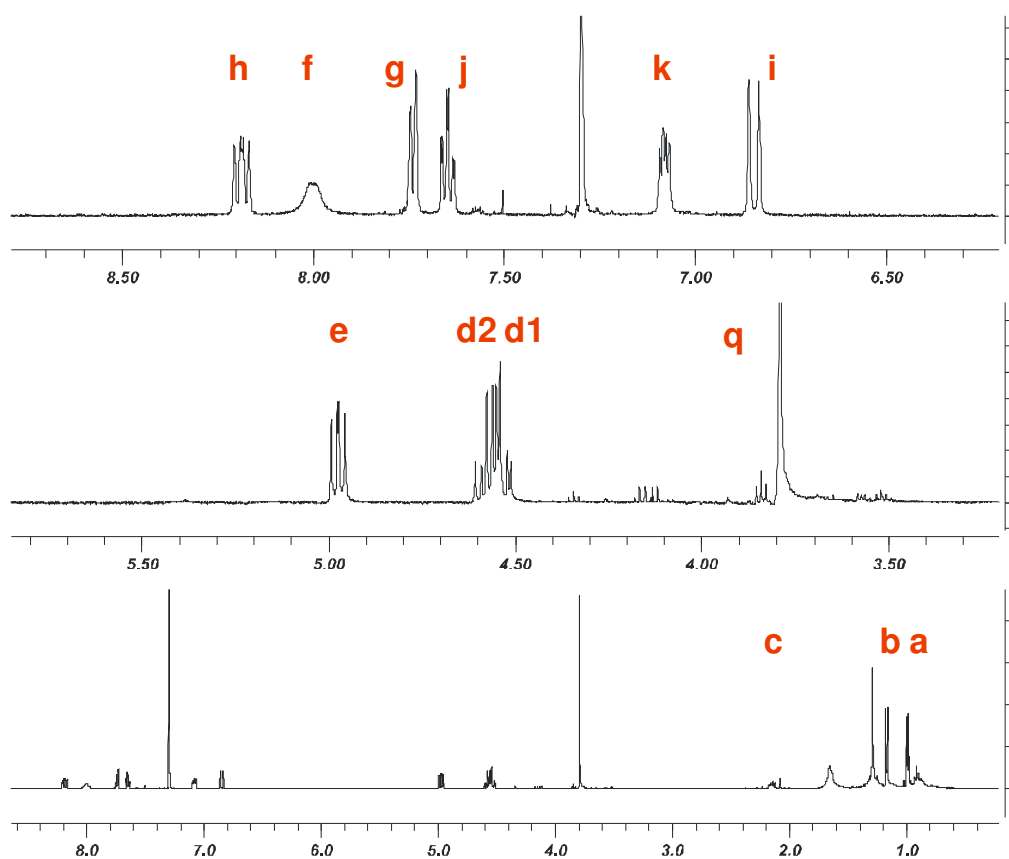


Abbildung 39: ^1H -NMR-Spektrum von **89b** (500 MHz, CDCl_3 , 3 mg/ml).

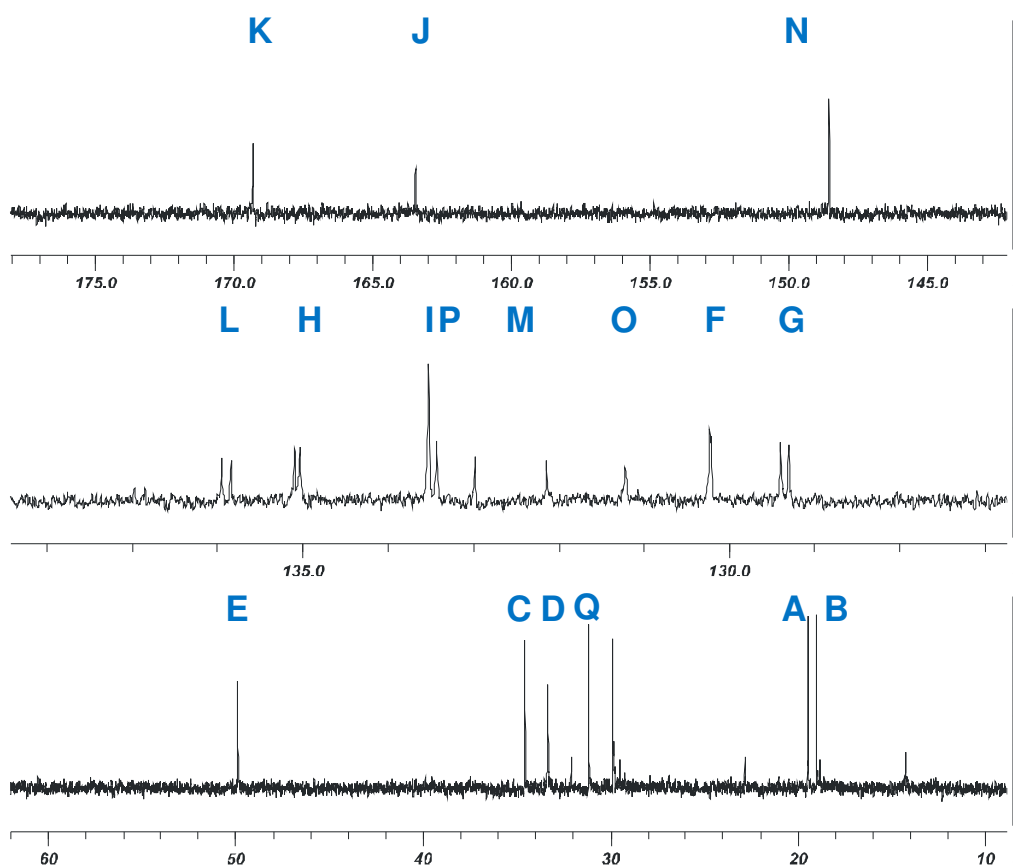
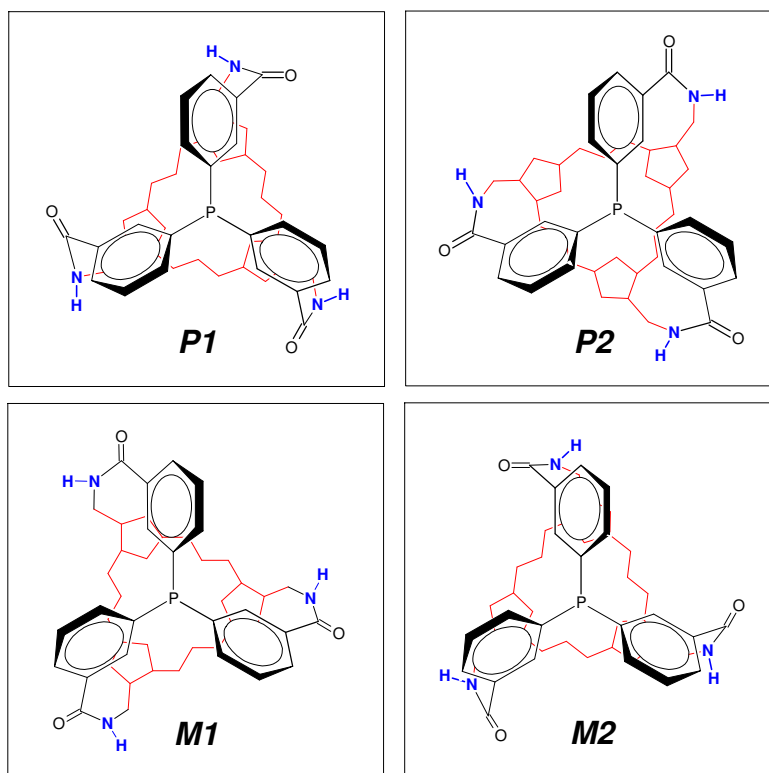


Abbildung 40: ^{13}C -NMR-Spektrum von **89b** (125 MHz, CDCl_3 , 3 mg/ml).

Experimenteller Teil

Zur Bestimmung der Stereostruktur der dargestellten Triarylphosphinoxide wurden NOESY-Messungen und QM-Rechnungen auf Grund von Vorzugskonformationen durchgeführt. Für **89b** und **89a**, aber auch für die entsprechenden Triarylphosphine sind vier unterschiedliche Konformationen vorstellbar. Einerseits können die Phenylringe um die C_3 -Hauptachse des Moleküls *P*- (in Uhrzeigersinn drehend) oder *M*-Helizität (in Gegenuhrzeigersinn drehend) einnehmen. Darüber hinaus können die NH-Bindungen der Seitenarm-Amidgruppen um die Hauptachse in positive oder negative tangential Richtung zeigen. Für die beiden Einstellungsmöglichkeiten charakteristischer Strukturparameter ist der $C5(\text{Oxazol/Imidazol})\text{-CH}_2\text{-N(CO)-H}$ -Diederwinkel. Bei den Konformationen *P1* und *M1* ist dieser Diederwinkel negativ, bei den Konformationen *P2* und *M2* besitzt er dagegen einen positiven Wert. Die Konformationen sind in der Schema 111 schematisch dargestellt.



Schema 111: Schematische Darstellung der möglichen Vorzugskonformationen von **16a-b**.

Die Vorzugskonformationen wurden HF- und DFT-Optimierungen mit unterschiedlichen Basissätzen (3-21G* und 6-31G*) unterzogen. Die berechneten Endenergien geben die eindeutige Präferenz der *P1*-Konformation gegenüber den anderen wieder (Tabelle 15). Bei den Oxazolderivaten **89a** und **16a** liegen die Konformationen *M1* und *M2* um etwa 27-49 kJmol⁻¹ höher als *P1*, während die *P2* Konformation energetisch noch ungünstiger ist. Bei Imidazolkavitanden **89b** und **16b** ist die Präferenz von *P1* mit Ausnahme der Methode B3LYP/6-31G* noch eindeutiger. Dies ist einerseits durch den sterischen Anspruch der N-Methylgruppen der Imidazolringe, andererseits durch die intramolekularen

Experimenteller Teil

Wasserstoffbrücken zwischen den Plattform-CO- und den Seitenarm-NH-Gruppen zu erklären.

			Relative Energien [kJmol ⁻¹]			
	Methode	Basissatz	P1	P2	M1	M2
89a	HF	3-21G*	0.0	75.2	34.6	26.7
	B3LYP	3-21G*	0.0	71.9	37.5	36.8
	B3LYP	6-31G*	0.0	62.1	31.0	36.2
89b	HF	3-21G*	0.0	97.6	13.3	109.4
	B3LYP	3-21G*	0.0	108.2	1.5	129.3
	B3LYP	6-31G*	0.0	61.2	22.4	97.5
16a	HF	3-21G*	0.0	79.7	36.8	37.0
	B3LYP	3-21G*	0.0	75.2	39.5	48.6
	B3LYP	6-31G*	0.0	64.1	30.4	43.4
16b	HF	3-21G*	0.0	107.2	18.8	124.9
	B3LYP	3-21G*	0.0	111.7	7.8	145.2
	B3LYP	6-31G*	0.0	69.2	24.6	108.6

Tabelle 15: Berechnete relative Energien der Konformere von **89a-b** und **16a-b**.

Aus den 2D-NOESY-Spektren von **89a** und **89b** konnten für die Stereostruktur ausschlaggebende intramolekulare H,H-Abstände ermittelt werden. Hierfür werden die relativen Integrale in den für die einzelnen Signale aus dem 2D-NOESY-Spektrum extrahierten Zeilen verwendet. Da die Intensität der Wechselwirkung durch dipolare Kopplung zwischen zwei Wasserstoffatomkernen eines Spinpaars mit der 6. Potenz des Kernabstandes indirekt proportional ist, lässt sich Gleichung (14) anwenden²⁰⁹:

$$d_{A-C} = d_{A-B}^{ref} \sqrt[6]{\frac{I_B}{I_C}} \quad (14)$$

Die auf diese halbquantitative Weise bestimmten wichtigsten Abstände sind für **89a** und **89b** in den Tabellen 16 und 17 zusammengefasst. Als Referenzabstände wurden Mittelwerte aus den einzelnen HF-berechneten Strukturen genommen. Alle Referenzabstände unterscheiden sich nur geringfügig (max. Abweichung < 0.10 Å) in den einzelnen Konformationen. Aus dem Vergleich mit den *ab initio* Rechnungen wird ersichtlich, dass die *P1*-Konformation die beste Übereinstimmung mit den Messergebnissen zeigt.

Experimenteller Teil

Referenzabstand d_{A-B}^{REF} [Å]	Abstand nach NOESY		Integrale		Berechnete H,H-Abstände (HF/3-21G*) [Å]			
		d_{A-C} [Å]	$I^{REF}(B)$	$I(C)$	$P1$	$P2$	$M1$	$M2$
b-c	2.70	b-a 2.81	1000	795	3.14	3.14	3.14	3.15
	2.70	b-e 2.96	1000	579	3.13	3.15	3.16	3.10
	2.70	b-j 3.84	1000	121	4.77	4.71	4.70	4.81
a-c	2.70	a-b 2.81	1000	785	3.14	3.14	3.14	3.15
	2.70	a-e 3.00	1000	531	3.18	3.17	3.16	3.20
	2.70	a-j 3.47	1000	223	3.81	3.68	3.68	3.85
c-b	2.70	c-e 2.88	1000	676	3.04	3.04	3.04	3.04
	2.70	c-j 3.24	1000	333	2.77	2.64	2.63	2.86
d1-d2	1.79	d1-k 2.29	1000	227	2.32	2.92	2.34	2.95
	1.79	d2-k 3.01	1000	44	2.93	2.57	2.92	2.35
e-c	3.05	e-b 3.12	1000	874	3.13	3.15	3.16	3.10
	3.05	e-a 3.15	1000	816	3.18	3.17	3.16	3.20
	3.05	e-j 3.47	1000	463	2.94	2.95	2.96	2.93
i-h	4.26	i-f 5.17	1000	313	4.23	4.24	4.24	4.23
k-f	2.00	k-d1 2.16	1000	628	2.32	2.92	2.34	2.95
j-c	2.95	j-b 3.45	1000	393	4.77	4.71	4.70	4.81
	2.95	j-a 3.13	1000	699	3.81	3.68	3.68	3.85
	2.95	j-e 2.96	1000	986	2.94	2.95	2.96	2.93
g-h	2.47	f-k 2.53	1000	860	2.35	4.43	4.46	2.16
h-g	2.47	h-i 2.96	1000	334	3.26	3.65	3.84	4.21

Tabelle 16: H,H-Abstände nach NOESY-Experiment und HF-Optimierung für **89a**.

Referenzabstand d_{A-B}^{REF} [Å]	Abstand nach NOESY		Integrale		Berechnete H,H-Abstände (HF/3-21G*) [Å]			
		d_{A-C} [Å]	$I^{REF}(B)$	$I(C)$	$P1$	$P2$	$M1$	$M2$
b-c	2.70	b-q 3.37	1000	264	3.73	4.29	4.22	3.85
	2.70	b-e 3.02	1000	514	3.19	3.16	3.16	3.17
a-c	2.70	a-e 3.08	1000	454	3.15	3.15	3.15	3.16
	2.70	a-j 3.49	1000	216	3.71	3.46	3.44	3.76
c-b	2.70	c-e 2.98	1000	552	3.03	3.03	3.03	3.03
	2.70	c-j 3.05	1000	477	2.63	2.50	2.49	2.70
q-e	2.80	q-d2 3.14	1000	505	2.94	3.16	3.36	3.41
e-q	2.80	e-c 3.10	1000	542	3.03	3.03	3.03	3.03
	2.80	e-a 3.21	1000	439	3.15	3.15	3.15	3.16
	2.80	e-b 3.37	1000	330	3.19	3.16	3.16	3.17
	2.80	e-j 3.43	1000	295	2.94	2.95	2.95	2.93
k-f	2.00	k-d1 2.04	1000	875	2.28	2.66	2.39	2.92
f-k	2.00	f-g 2.32	1000	407	2.46	2.47	2.47	2.44
j-c	2.70	j-e 2.97	1000	559	2.94	2.95	2.95	2.93
	2.70	j-a 3.04	1000	490	3.71	3.46	3.44	3.76
	2.70	j-b 3.74	1000	143	4.71	4.62	4.61	4.74
h-g	2.50	h-i 3.22	1000	219	3.11	4.22	4.00	4.39

Tabelle 17: H,H-Abstände nach NOESY-Experiment und HF-Optimierung für **89b**.

Um sich ein Bild über das dynamische Verhalten des Moleküls in Lösung zu verschaffen, wurden ^1H -NMR Spektren bei unterschiedlichen Temperaturen (-60°C , -40°C , -20°C , 0°C , 20°C , 40°C , 60°C) gemessen. In diesem Temperaturbereich wies das ^1H -Spektrum von **89a** keine relevante Änderungen und keine Hysterese auf, was ein eindeutiger Nachweis dafür ist, dass keine reversible Umwandlung zwischen zwei oder mehreren Konformationen in Lösung

Experimenteller Teil

stattfindet. Auch die Kopplungskonstanten blieben unverändert, was die Beibehaltung der Diederwinkel und demzufolge der Konformation des Moleküls beweist (Abbildung 41).

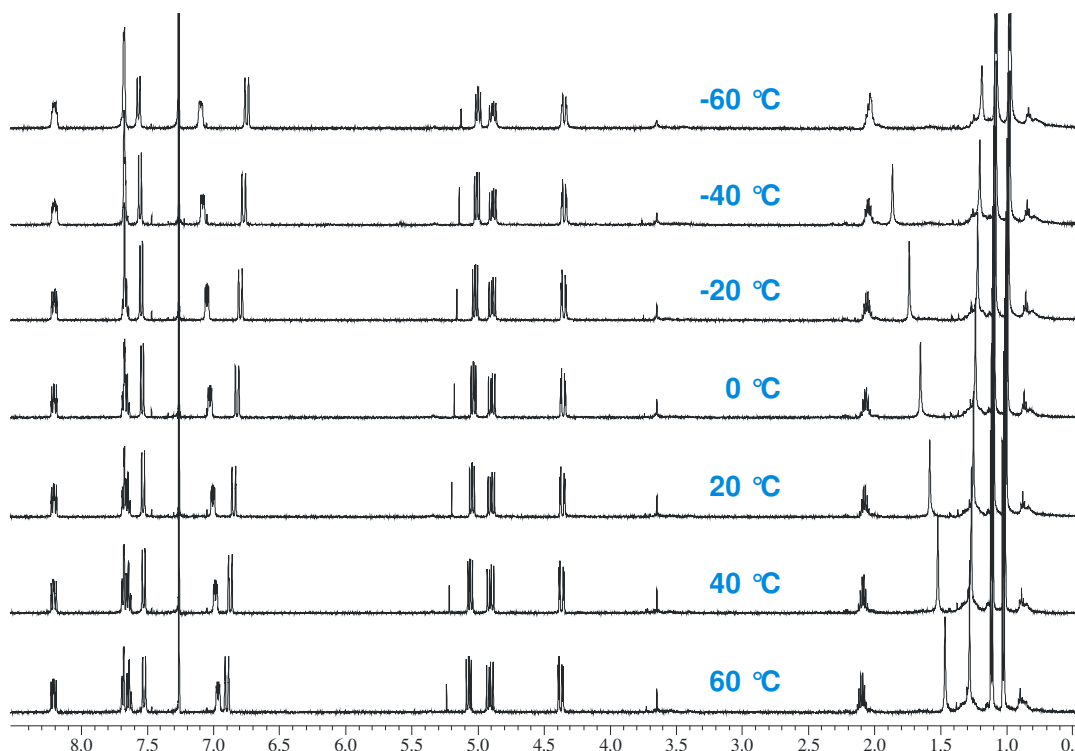


Abbildung 41: Temperaturabhängige ^1H -NMR-Spektren von **89a** (500 MHz, CDCl_3 , 5 mg/ml).

Mit Hilfe empirischer $^3J^{H,H}(\Theta)$ Funktionen nach Karplus²¹⁰, Barfield²¹¹ sowie Ramachandran²¹² wurden aus vicinalen H,H-Kopplungskonstanten die entsprechenden Diederwinkel bestimmt. Der Vergleich mit den Torsionswinkeln aus den modellierten Strukturen ergibt die beste Übereinstimmung mit der *PI*-Konformation für alle vier Verbindungen. Die Ergebnisse für das Phosphinoxid **89a** sind in Tabelle 18 dargestellt.

Torsionswinkel	$^3J^{H,H}$ [Hz]	Torsionswinkel [°] berechnet nach			berechnete Torsionswinkel (HF/3-21G*) [°]			
		Karplus	Barfield	Ramachandran	<i>P1</i>	<i>P2</i>	<i>M1</i>	<i>M2</i>
H(d1)-C(D)-N-H(k)	3.8	51 (111)	60 (123)	43 (120)	47.5	168.1	37.0	-156.3
H(d2)-C(D)-N-H(k)	9.1	159	154 (30)	168	168.2	-72.5	159.0	-35.5
H(e)-C(E)-N-H(j)	10.4	180	165 (21)	180	160.1	169.6	173.0	150.1

Tabelle 18: Diederwinkel nach H-H Kopplungskonstanten und HF-Rechnung für **89a**.

Darüber hinaus wurden von **89a** in Acetonitril UV-Absorptions- und CD-Spektren bei Raumtemperatur gemessen (Abbildung 42). Das Absorptionsspektrum zeigt ein einziges Maximum bei 200 nm ($\epsilon = 132000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$). Zum Vergleich wurde auch die C_3 -symmetrische Oxazolplattform **58** vermessen, deren Spektrum in dem Wellenlängenbereich von 190 bis 225 nm ein fast konstant hohes Plateau mit einer mittleren Extinktion von $53000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ zeigt. Die Differenz der beiden Kurven ergibt sich aus der Eigenabsorption des

Experimenteller Teil

Triarylphosphinoxid-Chromophors. Der photophysikalische Effekt der helikal angeordneten und fixierten Aromaten am Phosphoratom wird im CD-Spektrum noch eindeutiger ersichtlich. Die beiden Cotton-Effekte von **58** bei 208 nm ($\Delta\epsilon = +14.5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) und 231 nm ($\Delta\epsilon = -38.3 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) werden in **89a** ganz aufgehoben, so dass die Elliptizitäten in der Umgebung der Maxima entgegengesetzte Vorzeichen annehmen. Im CD-Spektrum von **89a** ist eine positive Bande zwischen 230 und 255 nm mit zwei Maxima (233 nm, $\Delta\epsilon = +25.8 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$; 248 nm, $\Delta\epsilon = +18.0 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) zu sehen, die wahrscheinlich eine exciton gekoppelte Bande der nah liegenden Aromaten darstellen. Die negativen Banden bei 205 und 265-280 nm (breites Plateau) stammen auch vom Triphenylphosphinoxid-Chromophor und belegen einerseits eine starke chirale Induktion und andererseits die Stabilisierung einer einzigen Konformation.

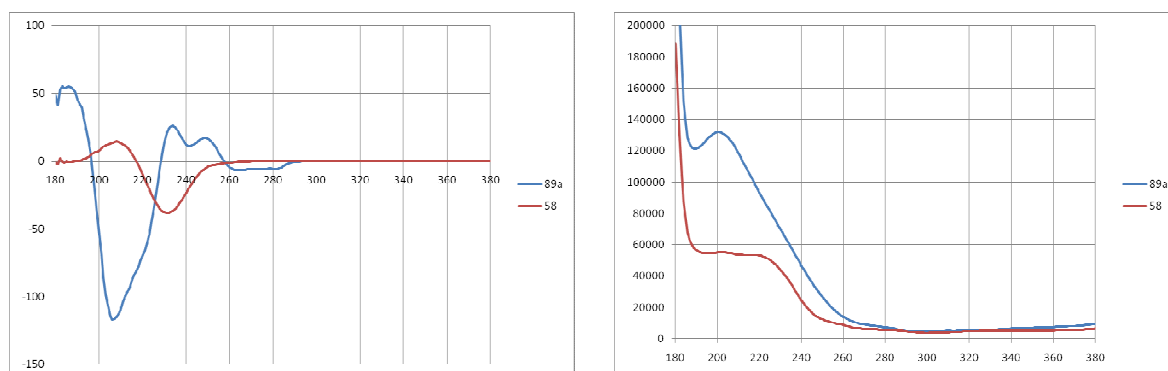
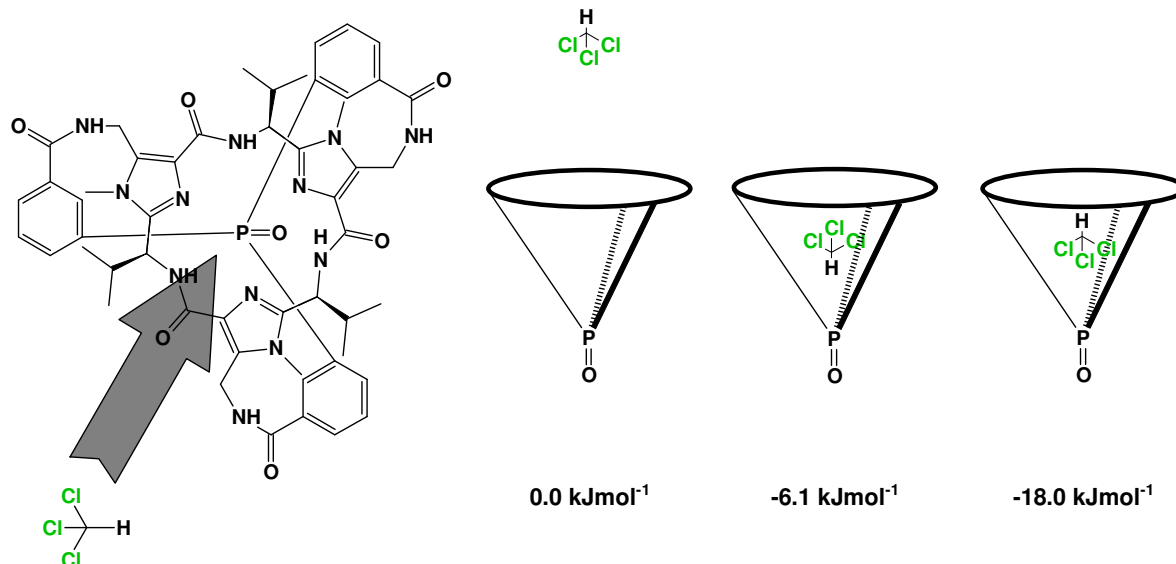


Abbildung 42: Vergleich der CD- und UV-Absorptionsspektren von Oxazolphosphinoxid **89a** ($c = 2.00 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ in Acetonitril, $l = 1 \text{ cm}$) und Oxazolplattform **58** ($c = 3.00 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ in Acetonitril, $l = 1 \text{ cm}$); links: $Y(X) = \Delta\epsilon(\lambda) < \text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1} // \text{nm} >$; rechts: $Y(X) = \epsilon(\lambda) < \text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1} // \text{nm} >$.

Eine Änderung der Messtemperatur von 0 bis 60°C ließ das CD-Spektrum praktisch unverändert, was beweist, dass die *PI*-Vorzugskonformation von **89a** thermodynamisch stabil und kinetisch inert ist.

Die Komplexbildung vom Phosphinoxid **89b** mit CHCl_3 wurde mit Hilfe von *ab initio* Rechnungen modelliert. Hierbei wurden zwei Orientierungsmöglichkeiten des CHCl_3 -Moleküls im inneren Raum von **89b** betrachtet, wobei sich Wirt und Gast an der gemeinsamen C_3 -Symmetrieachse befindet. Die Einlagerung des Chloroforms mit der CH-Bindung in Richtung Phosphoratom erfährt einen Energiegewinn von 6 kJmol^{-1} , während die Komplexbildung mit entgegengesetzter Orientierung um 18 kJmol^{-1} günstiger ist, als Chloroform und **89b** ohne Wechselwirkung. Obwohl bei der Rechnung die Komplexbildungsenergien mit N_2 , O_2 oder Ar nicht in Betracht gezogen wurden, kann man behaupten, dass der $\text{CHCl}_3@89b$ Komplex eine der in der Abbildung 43 dargestellten sehr ähnliche Struktur aufweisen soll.



Schema 112: Darstellung der Einlagerungsmöglichkeiten von Chloroform im inneren Hohlraum von **89b**.

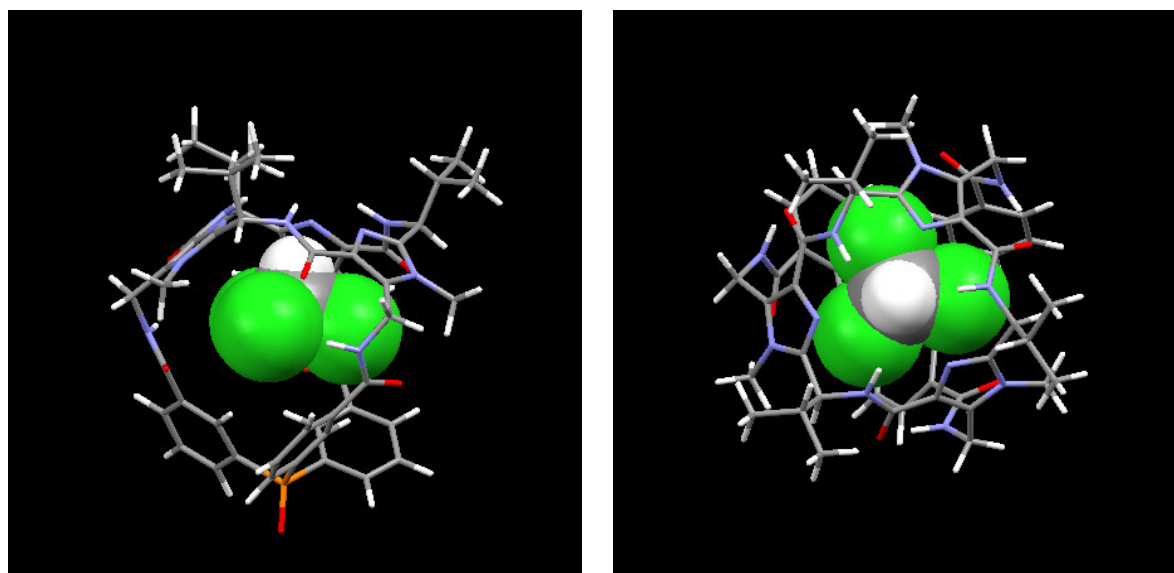


Abbildung 43: Berechnete Struktur des CHCl_3 @**89b** Komplexes (HF/3-21G*).

Präparativer Teil

6. PRÄPARATIVER TEIL

6.1. Anmerkungen zum präparativen Arbeiten

6.1.1. Chemikalien

Die verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen *Acros*, *Fluka*, *Sigma-Aldrich* und *Merck* bezogen und ohne zusätzliche Reinigung verwendet.

6.1.2. Lösungsmittel

Für Dünnschicht- und Säulenchromatographie wurden Lösungsmittel technischer Qualität nach Abdestillieren am Rotationsverdampfer verwendet.

Für die Synthesen, sowie für UV/VIS- und CD-Spektrenaufnahmen wurden Lösungsmittel von *p.a.* Qualität gebraucht. Wasserfreies Dichlormethan, Tetrahydrofuran und Diethylether wurden nach den üblichen Verfahren hergestellt. Wasserfreies Acetonitril und N,N-Dimethylformamid (über Molekularsieb) wurden von der Firma *Fluka* gekauft.

Für die spektrophotometrischen Untersuchungen wurde Millipore-Wasser (entionisiertes und ultrafiltriertes Wasser mit einem spezifischen Widerstand über 18 MΩcm) benutzt.

6.1.3. Dünnschichtchromatographie (DC)

Für die Dünnschichtchromatogramme wurden POLYGRAM® Polyester DC-Mikrokarten (Kieselgel: „SIL G/UV₂₅₄“, 0.20 mm, 4 x 8 cm; Aluminiumoxid: „ALOX N/UV₂₅₄“, 0.20 mm, 4 x 8 cm) der Firma *Macherey-Nagel* verwendet. Die Detektion erfolgte mit UV-Licht (254 nm) bzw. durch Anfärben mit der entsprechenden Entwicklungslösung. Diese setzen sich wie folgt zusammen:

Molybdätophosphorsäurelösung (10.0 g in 100 ml Ethanol)

Kaliumpermanganatlösung (1.0 g KMnO₄; 2.0 g K₂CO₃ in 100 ml Wasser)

Ninhydrinlösung (0.3 g Ninhydrin; 3.0 ml Eisessig in 100 ml n-Butanol)

6.1.4. Präparative Säulenchromatographie

Für die Säulenchromatographie wurde „Kieselgel 60“ (40-63 µm, 230-400 mesh) bzw. „Aluminiumoxid 90 neutral“ (50-200 µm, pH = 7±0.5) der Firma *Macherey-Nagel* verwendet. Als Trägermaterial bzw. Filtrationsschicht wurde „Celite® 545 coarse“ der Firma *Fluka* benutzt. Die Zusammensetzung des jeweiligen Eluentengemisches ist als Volumenverhältnis zu verstehen.

6.1.5. Magnetische Kernresonanzspektroskopie

Magnetische Kernresonanzspektren (¹H, ¹³C und ³¹P) wurden mit einem *Bruker-Avance DMX 300* bzw. mit einem *Bruker Avance DRX 500* NMR-Spektrometer gemessen. Als interner Standard dienten bei ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren die jeweiligen Lösungsmittelsignale.²¹³ Bei der ³¹P-NMR wurde 85%-ige Orthophosphorsäure als externer Standard verwendet. Die Angaben der chemischen Verschiebungen δ sind in ppm. ¹³C-NMR-Spektren wurden ¹H-breitbandenkoppelt aufgenommen. Informationen über die Multiplizität der ¹³C-NMR-Signale wurden aus den 135°- und 90°-DEPT-Spektren erhalten. Kopplungskonstanten (J in Hz) werden für ²J-, ³J-Homokopplungen sowie Heterokopplungen aufgeführt.

Präparativer Teil

Abkürzungen zur Beschreibung der Signale:

¹ H-NMR:	s	Singulett,	d	Dublett,	t	Triplett,	q	Quartett,	m	Multiplett,
	dd	Dublett von Dubletts,		ddd	Dublett von Dublett von Dubletts,					
	dt	Dublett von Triplets,		td	Triplett von Dubletts,					
	br	breit(es Signal),		ps	Pseudo(signal)					
¹³ C-NMR:	p	primäres C-Atom		s	sekundäres C-Atom					
	t	tertiäres C-Atom		q	quartäres C-Atom					
	d	Dublett (bei Heterokopplung)								

6.1.6. Massenspektrometrie

Hochaufgelöste Massenspektren wurden mit einem *Bruker BioTOF III* Electrosprayionisations-Massenspektrometer gemessen.

6.1.7. CD und UV/VIS-Spektrophotometrie

Die UV/VIS-Spektren wurden mit einem *Varian Cary 300 Bio* Spektrophotometer gemessen. Die Angabe des Lösungsmittels erfolgt in Klammern. Die Extinktionskoeffizienten ϵ [dm³mol⁻¹cm⁻¹] der Absorptionsmaxima sind als Zehnerlogarithmus angegeben. Die CD-Spektren wurden mit einem *Jasco J-815* Spektropolarimeter gemessen, die automatisierten Titrationsversuche wurden mit Hilfe eines *Jasco ATS-443* Titrationsautomat durchgeführt.

6.1.8. IR-Spektrometrie

Die Infrarotspektren wurden mit einem *Varian 3100 FT-IR Excalibur Series* Spektrometer gemessen. Die Angabe der Matrix oder des Lösungsmittels erfolgt in Klammern.

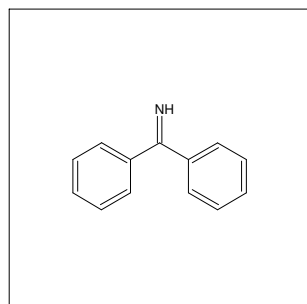
6.1.9. Elementaranalyse

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Labor der Chemischen Institute der Universität Heidelberg bzw. im Mikroanalytiklabor des Fachbereiches Chemie der Universität Duisburg-Essen durchgeführt.

Präparativer Teil

6.2. Synthese der Plattformbausteine

Benzophenonimin (24)



Summenformel: $C_{13}H_{11}N$
Molmasse: 181.23

Ansatz:

	M [$g\,mol^{-1}$]	ρ_{20} [$g\,cm^{-3}$]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Magnesiumspäne	24.03		14.418		600.0
Diethylether		0.714		200	
Brombenzol	157.01		94.206		600.0
Diethylether		0.714		150	
Benzonitril	103.12		61.872		600.0
Diethylether		0.714		100	
Methanol	32.04	0.792		144	3559.6

Synthesebeschreibung:

In einem Dreihalskolben (mit KPG-Rührer) werden die Magnesiumspänen unter Argon-Schutzgas vorgelegt, mit Iod (etwa 600 mg) aktiviert und mit wasserfreiem Diethylether bedeckt. Das Gemisch wird zum Sieden erhitzt und aus dem Tropftrichter werden etwa 20 ml Brombenzollösung innerhalb einer Minute zugetropft. Es wird gewartet bis sich das Iod entfärbt, dann wird der Rest der Brombenzollösung in 90 Minuten zugetropft. Das Magnesium geht dabei vollständig in Lösung und eine tiefrot-braune Lösung entsteht. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch 2 weitere Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Danach wird das Ölbad entfernt und die Lösung von Benzonitril in Diethylether wird innerhalb von 60 Minuten zugetropft, wobei weiß-graue Kristalle ausfallen. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch wieder auf Siedetemperatur geheizt und weitere 8 Stunden lang unter Rückfluss gerührt. Danach wird das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und Methanol wird innerhalb von 15 Minuten zugetropft, wobei das Gemisch heftig siedet. Anschließend wird das Gemisch weitere 2 Stunden gerührt, abkühlen gelassen und durch eine G3-Fritte abfiltriert. Der Feststoff wird mit Ethylacetat (2x 150 ml) nachgespült und das Filtrat wird im Vakuum eingedampft. Als Rückstand bleibt ein gelbliches, trübes Öl zurück, das im Feinvakuum abdestilliert wird. Das Reinprodukt gewinnt man bei 116-125 °C unter 1.0-1.3 mbar.

Habitus: leicht gelbliches, klares Öl; Ausbeute: 86.120 g (475.2 mmol), 79.2% d. Th.

DC: $R_F = 0.45$ (SiO_2 , PE-EtOAc 2:1), Detektion: UV-Licht

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 9.07 (br s, 1H, $Ph_2C=NH$), 7.58 (dd, 4H, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, Ph **CH**-2,6), 7.52-7.38 (m, 6H, Ph **CH**-3,4,5)

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 178.2 (q, $Ph_2C=NH$), 139.2 (q, Ph **C**-1), 130.2 (t, Ph **CH**-4), 128.3 (t, Ph **CH**-2,6), 128.2 (t, Ph **CH**-3,5)

MS (EI-Positiv), m/z (%): 181.2 [M]⁺, 180.2, 152.2, 104.2, 77.1, 51.1

Elementaranalyse: Berechnet (%): C 86.15 H 6.12 N 7.73

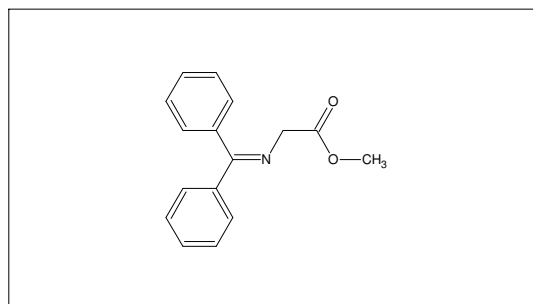
Gefunden (%): C 85.92 H 6.13 N 7.72

IR (KBr), ν [cm^{-1}]: 3254, 3059, 3027, 1601, 1568, 1489, 1447, 1364, 1196, 1151, 1073, 1029, 931, 892, 789, 762, 720, 697, 670, 623

UV/VIS (DCM, c = 0.132 mg/ml), λ_{max} [nm] (log ϵ): 240 (4.13), 280 (3.34)

Präparativer Teil

Methyl-N-(diphenylmethylen)glycinat (25)



Summenformel: $C_{16}H_{15}NO_2$
Molmasse: 253.30

Ansatz:

	$M [g \cdot mol^{-1}]$	$\rho_{20} [g \cdot cm^{-3}]$	$m [g]$	$V [ml]$	$n [mmol]$
Glycinmethylesterhydrochlorid	125.55		25.111		200.0
Dichlormethan		1.336		200	
Benzophenonimin	181.23		36.247		200.0
Dichlormethan		1.336		200	

Synthesebeschreibung:

In einem Dreihalskolben unter Argon-Schutzgas wird Glycinmethylesterhydrochlorid in wasserfreiem Dichlormethan suspendiert. Ohne Kühlung wird in 10-15 Minuten eine Lösung von Benzophenonimin in Dichlormethan zugetropft. Das Gemisch wird weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine weiße, milchartige Suspension entsteht. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch zuerst mit Wasser (2x 50 ml), dann mit ges. Natriumchloridlösung (1x 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingedampft. Das Rohprodukt wird aus Petrolether 40/65 oder n-Hexan (200 ml) umkristallisiert. Die erste Kristallfraktion gewinnt man bei 0°C, eine zweite bei -30°C, die dann vereinigt werden.

Habitus: weißes Pulver; Ausbeute: 42.098 g (166.2 mmol), 83.1% d. Th.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 7.66 (dd, 2H, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, cis Ph **CH-2,6**), 7.49-7.42 (m, 3H), 7.41-7.29 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 4.22 (s, 2H, **CH₂**), 3.74 (s, 3H, **CO₂CH₃**)

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 171.8 (q, $Ph_2C=N$), 171.0 (q, **CO₂CH₃**), 139.1 (q, cis/trans Ph **C-1**), 128.8 (t, trans Ph **CH-4**), 128.7 (t, trans Ph **CH-3,5**), 128.6 (t, cis Ph **CH-2,6**), 128.2 (t, cis Ph **CH-4**), 128.0 (t, trans Ph **CH-2,6**), 127.6 (t, cis Ph **CH-3,5**), 55.5 (s, **CH₂**), 51.9 (p, **CO₂CH₃**)

MS (EI-Positiv), m/z (%): 253.0 (17) $[M+H]^+$, 194.1 (100), 164.9 (19), 91.0 (78)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 254.1167 (-0.9) $[M+H]^+$, 276.0988 (-0.7) $[M+Na]^+$

Elementaranalyse: Berechnet (%): C 75.87 H 5.97 N 5.53

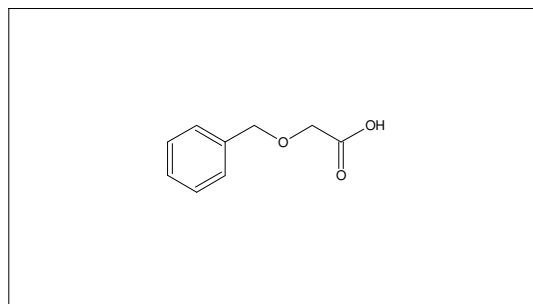
Gefunden (%): C 75.81 H 6.03 N 5.67

IR (KBr), ν [cm^{-1}]: 3045, 1756, 1626, 1576, 1491, 1448, 1433, 1386, 1363, 1316, 1290, 1202, 1163, 1065, 993, 785, 773, 713, 694, 679

UV/VIS (DCM, c = 0.014 mg/ml), λ_{max} [nm] (log ϵ): 250 (4.16)

Präparativer Teil

Benzyloxyessigsäure (27)



Summenformel: $C_9H_{10}O_3$
Molmasse: 166.17

Ansatz:

	M [g mol ⁻¹]	ρ_{20} [g cm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Natriumhydrid (60%; Suspension in Weißöl)	24.00		16.00		400.0
Toluol		0.867		100	
Benzylalkohol	108.14		21.628		200.0
Toluol		0.867		40	
Bromessigsäure	138.95		27.790		200.0
Toluol		0.867		100	

Synthesebeschreibung:

In einem Dreihalskolben (mit KPG-Rührer) wird unter Argon-Schutzgas Natriumhydrid vorgelegt und mit Toluol bedeckt. Die Suspension wird rührend auf 5°C abgekühlt und aus dem Tropftrichter wird die Lösung von Benzylalkohol in Toluol zugetropft, wobei die innere Temperatur unter 10°C gehalten wird. Das Gemisch wird noch eine weitere Stunde ohne Kühlung gerührt, dann wird Bromessigsäure in Toluol zugetropft, wodurch die innere Temperatur auf etwa 60-65°C ansteigt. Das Gemisch wird noch 2 weitere Stunden auf 80°C und nachher über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Wasser (300 ml) versetzt. Die Phasen werden intensiv verrührt und im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird zusätzlich einmal mit Diethylether (100 ml) extrahiert. Der wässrigen Phase wird Eisbrei (etwa 200 g) zugegeben, die Mischung wird mit ges. Salzsäure (23 ml) angesäuert und mit Dichlormethan (3x 100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel wird abfiltriert und das Filtrat wird im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt kann im Feinvakuum abdestilliert werden. Das Reinprodukt gewinnt man bei 146-149°C unter 1.0-2.0 mbar.

Habitus: farblose, geruchlose Flüssigkeit; Ausbeute: 27.927 g (168.1 mmol), 84.0% d. Th.

DC: $R_F = 0.12$ (SiO₂, PE-EtOAc 2:1), Detektion: UV-Licht

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 9.09 (br s, 1H, CO₂H), 7.39-7.32 (m, 5H, Ph CH-2,3,4,5,6), 4.65 (s, 2H, PhCH₂O), 4.15 (s, 2H, CH₂CO₂H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 175.3 (q, CO₂H), 136.4 (q, Ph C-1), 128.4 (t, Ph CH-4), 128.1 (t, Ph CH-3,5), 128.0 (t, Ph CH-2,6), 73.2 (s, PhCH₂O), 66.4 (s, CH₂CO₂H)

MS (EI-Positiv), m/z (%): 166.1 [M]⁺, 122.1, 107.1, 105.1, 91.1, 79.1, 65.2, 60.1, 51.1, 39.2, 32.2, 28.2

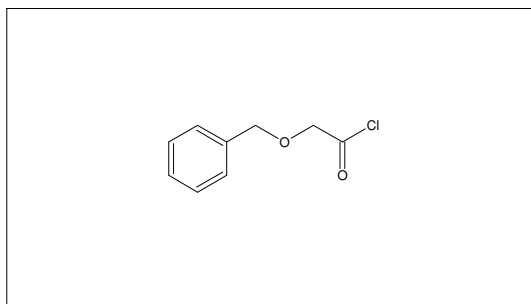
Elementaranalyse: Berechnet (%): C 65.05 H 6.07 N 0.00
Gefunden (%): C 62.80 H 5.95 N -

IR (Film), ν [cm⁻¹]: 3031, 2927, 1730, 1497, 1455, 1428, 1370, 1209, 1116, 1029, 949, 910, 749, 699, 605, 467

UV/VIS (DCM, c = 0.742 mg/ml), λ_{\max} [nm] (log ϵ): 252 (2.38), 258 (2.35), 282 (1.46)

Präparativer Teil

Benzyloxyessigsäurechlorid (28)



Summenformel: $C_9H_9ClO_2$
Molmasse: 184.62

Ansatz:

	M [$g\,mol^{-1}$]	ρ_{20} [$g\,cm^{-3}$]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Benzyloxyessigsäure	166.17		16.617		100.0
Thionylchlorid	118.97	1.635	15.466	9.5	130.0
Chloroform		1.480		50	

Synthesebeschreibung:

In einem Rundkolben werden Benzyloxyessigsäure und Chloroform vorgelegt. Unter Rühren wird das Thionylchlorid vorsichtig zugegeben und das Gemisch unter Rückfluss 2 Stunden erhitzt. Das Aufhören der Gasentwicklung weist auf eine vollständig abgelaufene Reaktion hin. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel mit dem Überschuss des Thionylchlorids am Rotationsverdampfer (40 mbar, 50°C) entfernt und das zurückgebliebene Rohprodukt wird im Feinvakuum abdestilliert (0.6-0.9 mbar, 77-83°C).

Habitus: sauer riechende, farblose Flüssigkeit; Ausbeute: 16.608 g (90.0 mmol), 90.0% d. Th.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 7.42-7.34 (m, 5H, Ph **CH**-2,3,4,5,6), 4.67 (s, 2H, **CH**₂**COCl**), 4.44 (s, 2H, Ph**CH**₂**O**)

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 171.8 (q, **COCl**), 136.0 (q, Ph **C**-1), 128.6 (t, Ph **CH**-2,6), 128.4 (t, Ph **CH**-3,5), 128.1 (t, Ph **CH**-4), 74.7 (s, **CH**₂**COCl**), 73.5 (s, Ph**CH**₂**O**)

MS (EI-Positiv), m/z (%): 184.1 [M]⁺, 121.1, 107.1, 91.1, 79.1, 65.2, 51.1, 39.1, 32.2, 28.2

Elementaranalyse: Berechnet (%): C 58.55 H 4.91 N 0.00 Cl 19.20

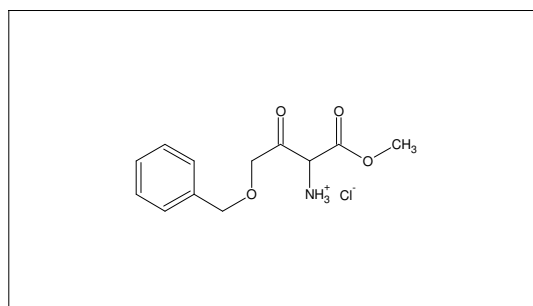
Gefunden (%): C 58.64 H 4.96 N 0.00 Cl 18.99

IR (Film), ν [cm^{-1}]: 3065, 3033, 2875, 1802, 1497, 1455, 1412, 1390, 1264, 1211, 1134, 1027, 944, 758, 699, 605, 559, 477, 430

UV/VIS (DCM, c = 0.138 mg/ml), λ_{max} [nm] (log ϵ): 254 (6.13), 258 (2.33), 264 (2.27)

Präparativer Teil

Methyl-2-amino-4-benzyloxy-3-oxobutanoat-hydrochlorid (29)



Summenformel: $C_{12}H_{16}ClNO_4$
 Molmasse: 273.71

Ansatz:

	M [$g \cdot mol^{-1}$]	ρ_{20} [$g \cdot cm^{-3}$]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Kalium-tert-butylat	112.22		13.466		120.0
Tetrahydrofuran		0.89		200	
Methyl-N-(diphenylmethyl)glycinat	253.30		25.330		100.0
Tetrahydrofuran		0.89		200	
Benzyloxyacetylchlorid	184.62		20.308		110.0
Tetrahydrofuran		0.89		200	

Synthesebeschreibung:

In einem Dreihalskolben (mit Innenthermometer) wird KO^tBu in wasserfreiem Tetrahydrofuran unter Argon-Schutzgas vorgelegt und die Lösung wird auf $-60^\circ C$ abgekühlt. Aus dem Tropftrichter wird die Lösung des O'Donnell-Ketamins in Tetrahydrofuran in 30-40 Minuten bei intensivem Rühren zugetropft, wobei die Innentemperatur nicht über $-50^\circ C$ steigt. Nach beendeter Zugabe wird das orangefarbige, klare Gemisch weitere 30 Minuten bei der Kälte gerührt. Währenddessen wird in einem weiteren Dreihalskolben mit KPG-Rührer das Säurechlorid in Tetrahydrofuran unter Argon-Schutzgas gelöst und auf $-60^\circ C$ gekühlt. Nun wird das erste Reaktionsgemisch per Transferkanüle und durch leichten Argonüberdruck zu der Säurechloridlösung übergeführt, wobei die innere Temperatur unter $-55^\circ C$ bleiben soll und ein intensives Rühren erforderlich ist. Das entstandene Gemisch wird noch weitere 60 Minuten bei $-60^\circ C$ gerührt, dann wird das Kühlbad entfernt und wässr. Salzsäure (200 ml, 2M) wird innerhalb von 2 Minuten zugegeben. Nach dem Quenchen wird das Gemisch beim Rühren auf Raumtemperatur kommen lassen. Zur Aufarbeitung wird das Tetrahydrofuran am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit Ethylacetat (3x 100 ml) extrahiert. (Benzophenon wird entfernt.) Die abgetrennten organischen Phasen werden vereinigt und mit wässr. Salzsäure (1x 50 ml, 2M) reextrahiert. Die beiden wässrigen Phasen werden vereinigt und am Rotationsverdampfer wird das Wasser entfernt. Anschließend wird der Ölige Rückstand im Feinvakuum (0.5-1.0 mbar, $35^\circ C$, 8 Stunden) getrocknet. Der so erhaltene Feststoff (enthaltend 120 mmol KCl) wird direkt für die nächste Stufe eingesetzt.

Habitus: leicht orangefarbiger, hygroskopischer Feststoff; Ausbeute (exkl. KCl): 20.884 g (76.3 mmol), 76.3% d. Th.

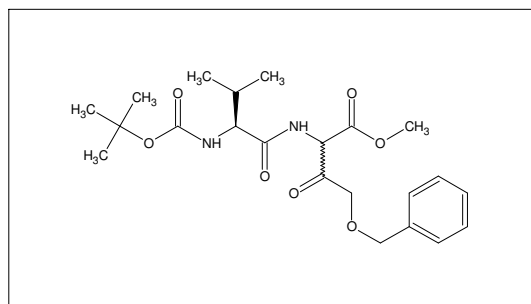
1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]: 9.18 (br s, 3H, NH_3^+), 7.37-7.34 (m, 5H, Ph $CH_{2,3,4,5,6}$), 5.34 (s, 1H, $CHCO_2Me$), 4.58 (s, 2H, $PhCH_2O$), 4.55 (s, 2H, $BnOCH_2CO$), 3.76 (s, 3H, CO_2CH_3)

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]: 197.0 (q, CO), 164.0 (q, CO_2Me), 137.5 (q, Ph $C-1$), 128.3 (t, Ph $CH_{2,6}$), 127.8 (t, Ph $CH_{3,4,5}$), 73.4 (s, $BnOCH_2CO$), 72.4 (s, $PhCH_2O$), 57.9 (t, $CHCO_2Me$), 53.7 (s, CO_2CH_3)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 238.1048 (-2.6) [$C_{12}H_{16}NO_4$] $^+$

Präparativer Teil

(2*RS*,2'*S*)-4-Benzoyloxy-2-[[2'-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3'-methylbutanoyl]amino]-3-oxobutansäuremethylester (31)



Summenformel: $C_{22}H_{32}N_2O_7$
Molmasse: 436.50

Ansatz:

	M [g \cdot mol $^{-1}$]	ρ_{20} [g \cdot cm $^{-3}$]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Boc-L-Valin	217.27		13.036		60.0
N-Methylmorpholin	101.15		6.069		60.0
Dichlormethan		1.336		120	
Isobutylchlorformiat	136.58		8.195		60.0
Dichlormethan		1.336		30	
Ketoamin 29	273.71		16.423		60.0
N-Methylmorpholin	101.15		6.069		60.0
Dichlormethan		1.336		30	

Synthesebeschreibung:

Das N-*tert*-butoxycarbonyl-L-valin wird mit N-Methylmorpholin in wasserfreiem DCM gelöst und unter Argon-Schutzgas in einem Dreihalskolben vorgelegt. Die Lösung wird auf -35°C abgekühlt und in 20 Minuten wird Chlorameisensäureisobutylester (in DCM) zugetropft, wobei die innere Temperatur unter -30°C bleibt. Nach beendeter Zugabe wird die entstandene weiße Suspension weitere 60 Minuten bei -30°C gerührt und dann auf -50°C gekühlt. Währenddessen wird das rohe Ketoamin unter Argon-Schutzgas in einem Rundkolben vorgelegt. Der Kolben wird mit KPG-Rührer, Claisen-Aufsatz und Septum ausgestattet und ins Kühlbad (-55°C) getaucht. Nach dem Ablauf der Nachrührzeit wird die Reaktionsmischung aus dem ersten Gerät durch eine dicke Transferkanüle in den zweiten Kolben überführt (in etwa 5 Minuten). Alternativ lässt sich ein Tropftrichter mit Kühlmantel verwenden. Nach der Vereinigung wird das zweite Äquivalent N-Methylmorpholin (in DCM) in 25-30 Minuten bei -50°C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird bei intensivem Rühren innerhalb von 3-4 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch mit Dichlormethan (300 ml) verdünnt, dann mit Wasser (1x 100 ml), mit 1M KHSO₄ (1x 100 ml) und ges. Natriumchloridlösung (1x 100 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingedampft. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt über Säulenchromatographie an Kieselgel. (ca. 270 g Kieselgel, d = 50 mm x l = 300 mm; Eluent: DCM–EtOAc 95:5 70:30)

Habitus: leicht gelbliches, zähes Öl; Ausbeute: 14.415 g (33.0 mmol), 55.0% d. Th.

DC: R_F = 0.16-0.25 (SiO₂, NH-EtOAc 70:30); R_F = 0.36-0.43 (SiO₂, NH-EtOAc 60:40); R_F = 0.55-0.65 (SiO₂, DCM-EtOAc 75:25); Detektion: UV-Licht, Ninhydrinlösung

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 7.37-7.32 (m, 5H, Ph **CH**-2,3,4,5,6), 7.09 (d, 1H, J = 6.3 Hz, Amid **NH**), 5.41 (d, 1H, J = 6.0 Hz, **CHCO**₂Me), 5.05 (br d, 1H, J = 7.5 Hz, Boc **NH**), 4.62 (d, 1H, J = 11.8 Hz, Ph**CH**₂O), 4.59 (d, 1H, J = 11.8 Hz, Ph**CH**₂O), 4.42 (d, 0.5H, J = 17.7 Hz, Bn**OCH**₂CO), 4.41 (d, 0.5H, J = 17.7 Hz, Bn**OCH**₂CO), 4.36 (d, 0.5H, J = 17.7 Hz, Bn**OCH**₂CO), 4.35 (d, 0.5H, J = 17.7 Hz, Bn**OCH**₂CO), 4.07 (br s, 1H, Val α -**CH**), 3.734 (s, 1.5H, CO₂**CH**₃), 3.731 (s, 1.5H, CO₂**CH**₃), 2.23-2.11 (m, 1H, Val β -**CH**), 1.441 (s, 4.5H, Boc **CH**₃), 1.438 (s, 4.5H, Boc **CH**₃), 0.97 (d, 3H, J = 6.9 Hz, Val **CH**₃), 0.908 (d, 1.5H, J = 6.9 Hz, Val **CH**₃), 0.906 (d, 1.5H, J = 6.9 Hz, Val **CH**₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 198.95 (q, **CO**), 198.84 (q, **CO**), 171.5 (q, Amid **CONH**), 166.10 (q, CO₂Me), 166.07 (q, CO₂Me), 155.75 (q, Boc **CONH**), 155.72 (q, Boc **CONH**), 136.7 (q, Ph **C**-1), 128.49 (t, Ph **CH**), 128.09 (t, Ph **CH**), 128.00 (t, Ph **CH**), 127.98 (t, Ph **CH**), 80.1 (q, Boc **C**), 73.59 (s, Bn**OCH**₂), 73.52 (s, Ph**CH**₂O), 73.50 (s, Ph**CH**₂O), 59.45 (t, Val α -**CH**), 59.41 (t, Val α -**CH**),

Präparativer Teil

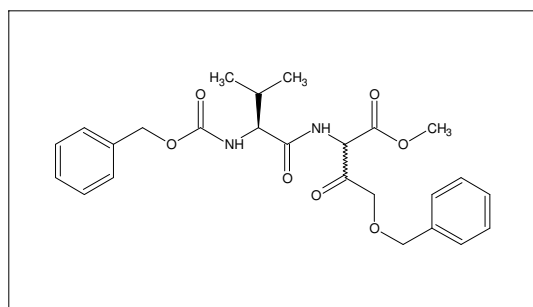
58.8 (t, CHCO_2Me), 53.31 (p, CO_2CH_3), 53.27 (p, CO_2CH_3), 30.83 (t, Val $\beta\text{-CH}$), 30.74 (t, Val $\beta\text{-CH}$), 28.2 (p, Boc CH_3), 19.1 (p, Val CH_3), 17.4 (p, Val CH_3)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 437.2306 (+2.4) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 459.2120 (+1.8) $[\text{M}+\text{Na}]^+$

IR (KBr), ν [cm^{-1}]: 3320, 2968, 2931, 2875, 1700, 1519, 1454, 1392, 1368, 1248, 1166, 1045, 1018, 873, 739, 700, 605

UV/VIS (DCM, c = 0.015 mg/ml), λ_{max} [nm] (log ϵ): 236 (4.48), 256 (4.15), 274 (3.97), 322 (3.37)

(2*RS*,2'*S*)-4-Benzyloxy-2-{[2'-(benzyloxycarbonylamino)-3'-methylbutanoyl]amino}-3-oxobutansäuremethylester (**33**)



Summenformel: $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$
Molmasse: 470.52

Ansatz:

	M [g mol^{-1}]	ρ_{20} [g cm^{-3}]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Z-L-Valin	251.28		15.077		60.0
N-Methylmorpholin	101.15	0.905	6.069		60.0
Dichlormethan		1.336		180	
Isobutylchlorformiat	136.58	1.044	8.195		60.0
Dichlormethan		1.336		60	
Ketoamin 29	273.71		16.423		60.0
N-Methylmorpholin	101.15	0.905	6.069		60.0
Dichlormethan		1.336		60	

Synthesebeschreibung:

Gleich wie beim Ketoamid **31**. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (ca. 270 g Kieselgel, d = 50 mm x l = 300 mm; Eluent: DCM–EtOAc 95:5 70:30).

Habitus: leicht gelblicher Feststoff; Ausbeute: 18.229 g (38.7 mmol), 64.6% d. Th.

DC: R_F = 0.39-0.45 (SiO_2 , NH-EtOAc 50:50); R_F = 0.17-0.24 (SiO_2 , NH-EtOAc 60:40); R_F = 0.08-0.14 (SiO_2 , NH-EtOAc 70:30); R_F = 0.56-0.65 (SiO_2 , DCM-EtOAc 75:25); R_F = 0.32-0.43 (SiO_2 , DCM-EtOAc 90:10); Detektion: UV-Licht

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ [ppm]: 7.36-7.29 (m, 10H, Z CH-2,3,4,5,6 und Bn CH-2,3,4,5,6), 7.11 (d, 1H, J = 5.7 Hz, Amid NH), 5.44-5.40 (2x d, 2H, Z NH und CHCO_2Me), 5.12 (d, 1H, J = 12.2 Hz, Z CH_2), 5.08 (d, 1H, J = 12.2 Hz, Z CH_2), 4.62 (d, 1H, J = 12.2 Hz, PhCH_2O), 4.59 (d, 1H, J = 12.2 Hz, PhCH_2O), 4.42 (d, 1H, J = 17.6 Hz, BnOCH_2CO), 4.35 (d, 1H, J = 17.6 Hz, BnOCH_2CO), 4.19 (dd, 1H, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 6.0 Hz, Val $\alpha\text{-CH}$), 3.73 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.18-2.12 (m, 1H, Val $\beta\text{-CH}$), 0.97 (d, 3H, J = 6.8 Hz, Val CH_3), 0.92 (d, 3H, J = 6.8 Hz, Val CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]: 198.9 (q, CO), 171.2 (q, Amid CONH), 166.0 (q, CO_2Me), 156.3 (q, Z CONH), 136.7 (q, Z C-1), 136.1 (q, Bn C-1), 128.49 (t, Ph CH), 128.14 (t, Ph CH), 128.10 (t, Ph CH), 128.03 (t, Ph CH), 128.00 (t, Ph CH), 127.98 (t, Bn CH), 73.62 (s, BnOCH_2), 73.49 (s, PhCH_2O), 67.1 (s, Z CH_2), 59.8 (t, CHCO_2Me), 58.8 (t, Val $\alpha\text{-CH}$), 53.4 (p, CO_2CH_3), 31.1 (t, Val $\beta\text{-CH}$), 19.0 (p, Val CH_3), 17.5 (p, Val CH_3)

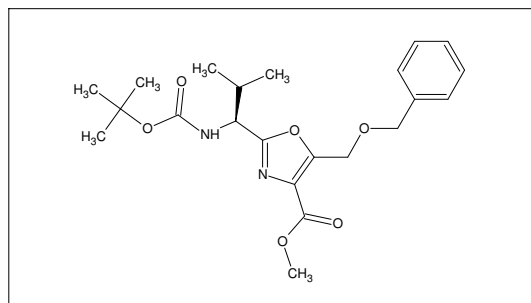
HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 471.2113 (-1.3) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 493.1933 (-1.2) $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Präparativer Teil

IR (KBr), ν [cm^{-1}]: 3289, 3066, 3035, 2959, 2898, 2872, 1731, 1689, 1651, 1541, 1455, 1436, 1390, 1333, 1291, 1250, 1146, 1044, 970, 912, 860, 842, 733, 695

UV/VIS (DCM, $c = 0.098 \text{ mg/ml}$), λ_{max} [nm] (log ϵ): 253 (2.718), 258 (2.774), 264 (2.719), 283 (2.296)

(1'S)-5-(Benzyloxymethyl)-2-[1'-(tert-butoxycarbonylamino)-2'-methylpropyl]-4-methoxycarbonyloxazol (34)



Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$
Molmasse: 418.48

Ansatz:

	M [g mol^{-1}]	ρ_{20} [g cm^{-3}]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Ketoamid 31	436.50		4.365		10.0
Dichlormethan		1.336		100	
Hexachlorethan	236.74		4.735		20.0
Triphenylphosphin	262.29		2.885		11.0
Dichlormethan		1.336		50	
Triethylamin	101.19		10.119		100.0
Dichlormethan		1.336		50	

Synthesebeschreibung:

In einem Schlenkkolben wird das Ketoamid **31** in DCM unter Argon-Schutzgas vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Eine Lösung aus Hexachlorethan, Triphenylphosphin und DCM wird zubereitet und in 5 Minuten zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird Triethylamin in DCM in ca. 5 Minuten zugegeben. Das Kühlbad wird entfernt und das Gemisch wird 48 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach komplettem Umsatz wird die Reaktionslösung im Vakuum eingedampft und auf Celite getrocknet, dann säulenchromatographisch aufgereinigt (ca. 100 g Kieselgel, $d = 25 \text{ mm} \times l = 350 \text{ mm}$; Eluent: DCM-EtOAc 95:5 75:25).

Habitus: leicht gelbliches Pulver; Ausbeute: 2.950 g (7.05 mmol), 70.5% d. Th.

DC: $R_F = 0.74\text{--}0.71$ (SiO_2 , DCM-EtOAc 75:25); $R_F = 0.87\text{--}0.85$ (SiO_2 , DCM-EtOAc 75:25:3); $R_F = 0.92\text{--}0.90$ (SiO_2 , DCM-EtOAc); $R_F = 0.44\text{--}0.48$ (SiO_2 , PE-EtOAc 2:1); Detektion: UV-Licht, Ninhydrinlösung

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ [ppm]: 7.35–7.28 (m, 5H, Ph **CH**-2,3,4,5,6), 5.28 (br d, 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}$, Boc **CONH**), 4.86 (s, 1H, **CH**₂**OBn**), 4.85 (s, 1H, **CH**₂**OBn**), 4.80 (dd, 1H, $J_1 = 8.8 \text{ Hz}$, $J = 6.4 \text{ Hz}$, Val α -**CH**), 4.58 (s, 2H, **PhCH**₂**O**), 3.88 (s, 3H, **CO**₂**CH**₃), 2.20–2.15 (m, 1H, Val β -**CH**), 1.42 (s, 9H, Boc **CH**₃), 0.92 (d, 6H, $J = 6.7 \text{ Hz}$, Val **CH**₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]: 163.9 (q, Oxazol **C**-2), 161.9 (q, **CO**₂**Me**), 155.2 (q, Boc **CONH**), 154.4 (q, Oxazol **C**-5), 137.2 (q, Ph **C**-1), 129.6 (q, Oxazol **C**-4), 128.4 (t, Ph **CH**-2,6), 127.92 (t, Ph **CH**-4), 127.83 (t, Ph **CH**-3,5), 79.9 (q, Boc **C**), 72.8 (s, **PhCH**₂**O**), 61.1 (s, **CH**₂**OBn**), 54.1 (t, Val α -**CH**), 52.2 (p, **CO**₂**CH**₃), 32.9 (t, Val β -**CH**), 28.2 (p, Boc **CH**₃), 18.7 (p, Val **CH**₃), 17.8 (p, Val **CH**₃)

HRMS (ESI-positiv), m/z ($\Delta \text{ mmu}$): 419.2216 (+3.9) [$\text{M}+\text{H}$]⁺, 441.2030 (+3.4) [$\text{M}+\text{Na}$]⁺, 859.4196 [$2\text{M}+\text{Na}$]⁺

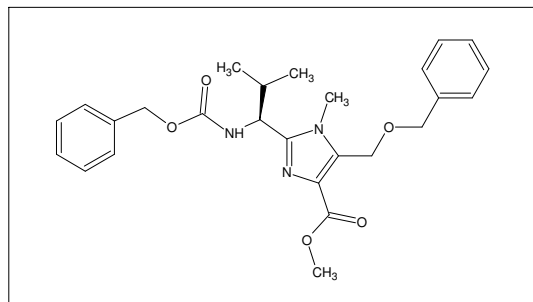
Elementaranalyse: Berechnet (%): C 63.14 H 7.23 N 6.69
Gefunden (%): C 62.96 H 7.18 N 6.67

Präparativer Teil

IR (KBr), ν [cm^{-1}]: 3357, 2968, 2933, 2874, 1721, 1620, 1578, 1509, 1454, 1441, 1391, 1367, 1344, 1301, 1244, 1210, 1173, 1094, 1013, 878, 741, 699

UV/VIS (DCM, $c = 0.040 \text{ mg/ml}$), λ_{max} [nm] (log ϵ): 236 (4.93), 278 (3.62)

(1'S)-2-[1'-(Benzyloxycarbonylamino)-2'-methylpropyl]-5-(benzyloxymethyl)-4-methoxycarbonyl-1-methyl-1H-imidazol (36)



Summenformel: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$
Molmasse: 465.54

Ansatz:

	M [g mol^{-1}]	ρ_{20} [g cm^{-3}]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Ketoamid 33	470.52		9.410		20.0
p-Xylol		0.857		300	
Trifluoressigsäure	114.02	1.535	9.122	5.9	80.0
Methylaminlösung in Ethanol (8M)	31.06			8.6	60.0

Synthesebeschreibung:

Das Ketoamid **33** wird in einem Rundkolben vorgelegt, in *p*-Xylol suspendiert und dann werden Trifluoressigsäure und erst dann die Methylaminlösung zugegeben. Der Kolben wird mit einem Dean-Stark-Aufsatz und mit einem Rückflusskühler zusammengebaut und das Gerät wird mit Argon-Schutzgas geflutet. Das Gemisch wird innerhalb 30 Minuten auf Siedetemperatur (Ölbadtemperatur: 175°C) geheizt und weitere 2 Stunden lang unter intensivem Rückfluss gerührt. Währenddessen wird in 15-Minuten-Takt (insgesamt 8mal) jeweils 10-13 ml (insgesamt etwa 80-100 ml) Flüssigkeit aus dem Aufsatz entleert.

Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Reinprodukt wird direkt aus dem Rückstand durch Säulenchromatographie gewonnen (ca. 100 g Kieselgel, $d = 40 \text{ mm} \times l = 200 \text{ mm}$; Eluent: DCM-EtOAc-MeOH 75:25:0 75:25:3).

Habitus: weißes Pulver; Ausbeute: 6.462 g (13.88 mmol), 69.4% d. Th.

DC: $R_F = 0.33-0.42$ (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:0); $R_F = 0.53-0.61$ (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:3); $R_F = 0.26-0.34$ (SiO_2 , NH-EtOAc 50:50); Detektion: UV-Licht

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ [ppm]: 7.35-7.28 (m, 10H, Z und Bn CH-2,3,4,5,6), 5.61 (d, 1H, $J = 9.5 \text{ Hz}$, Z NH), 5.10 (d, 1H, $J = 12.4 \text{ Hz}$, 1H, Z CH_2), 5.04 (d, 1H, $J = 12.4 \text{ Hz}$, 1H, Z CH_2), 4.98 (d, 1H, $J = 12.7 \text{ Hz}$, 1H, CH_2OBn), 4.93 (d, 1H, $J = 12.7 \text{ Hz}$, 1H, CH_2OBn), 4.59 (t, 1H, $J = 9.2 \text{ Hz}$, Val $\alpha\text{-CH}$), 4.54 (d, 1H, $J = 11.9 \text{ Hz}$, PhCH_2O), 4.52 (d, 1H, $J = 11.9 \text{ Hz}$, PhCH_2O), 3.86 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.68 (s, 3H, NCH_3), 2.30-2.22 (m, 1H, Val $\beta\text{-CH}$), 1.03 (d, 3H, $J = 6.7 \text{ Hz}$, Val CH_3), 0.82 (d, 3H, $J = 6.7 \text{ Hz}$, Val CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]: 163.7 (q, CO_2Me), 156.3 (q, Z CONH), 149.7 (q, Imidazol **C-2**), 137.6 (q, Bn **C-1**), 136.3 (q, Z **C-1**), 134.5 (q, Imidazol **C-5**), 130.0 (q, Imidazol **C-4**), 128.41 (t, Z/Bn CH), 128.40 (t, Z/Bn CH), 128.0 (t, Z/Bn CH), 127.92 (t, Z/Bn CH), 127.87 (t, Z/Bn CH), 127.79 (t, Z/Bn CH), 72.2 (s, PhCH_2O), 66.8 (s, Z CH_2), 60.4 (s, CH_2OBn), 52.7 (t, Val $\alpha\text{-CH}$), 51.7 (p, CO_2CH_3), 33.2 (t, Val $\beta\text{-CH}$), 30.9 (p, NCH_3), 19.5 (p, Val CH_3), 18.7 (p, Val CH_3)

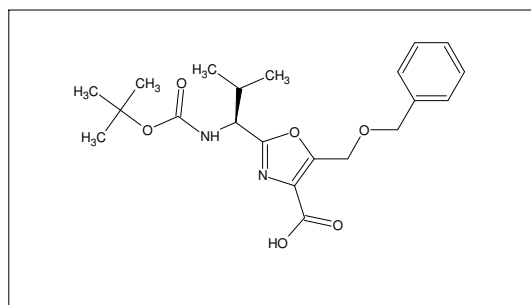
HRMS (ESI-positiv), m/z ($\Delta \text{ mmu}$): 466.2346 (+1.0) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 488.2160 (+0.4) $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Präparativer Teil

IR (KBr), ν [cm^{-1}]: 3296, 3090, 3066, 3035, 3001, 2980, 2956, 2925, 2869, 2799, 1688, 1578, 1536, 1455, 1414, 1362, 1324, 1302, 1256, 1225, 1199, 1155, 1123, 1092, 1061, 1026, 996, 939, 917, 879, 795, 776, 740, 695, 611, 591, 515

UV/VIS (DCM, $c = 0.021 \text{ mg/ml}$), λ_{max} [nm] (log ϵ): 248 (4.684), 289 (3.616)

(1'S)-5-(Benzyloxymethyl)-2-[1'-(tert-butoxycarbonylamino)-2'-methylpropyl]oxazol-4-carbonsäure (35)



Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$
Molmasse: 404.46

Ansatz:

	M [g mol^{-1}]	ρ_{20} [g cm^{-3}]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Oxazolester 34	418.48		8.370		20.0
Methanol		0.791		80	
Dioxan		1.034		20	
NaOH-Lösung (2M)				20	40.0

Synthesebeschreibung:

Der Oxazolester **34** wird in dem Methanol-Dioxan-Gemisch gelöst und auf 0°C abgekühlt. Wässrige Natriumhydroxidlösung (2M) wird zugegeben und die Reaktion wird auf Raumtemperatur komplettiert. Nun wird ges. Natriumchloridlösung zugegeben und dann wird die Mischung mit 2M Salzsäure (ca. 25 ml) auf pH = 2 angesäuert. Das Produkt wird mit Dichlormethan extrahiert (3x je 100 ml), über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingedampft bzw. getrocknet. Die freie Carbonsäure wird ohne weitere Reinigung zum nächsten Reaktionsschritt verwendet.

Habitus: weißes Pulver; Ausbeute: 7.871 g (19.5 mmol), 97.3% d. Th.

DC: $R_F < 0.10$ (SiO_2 , DCM-EtOAc 75:25); $R_F = 0.15-0.20$ (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:3); $R_F = 0.30-0.35$ (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:5); Detektion: UV-Licht, Molybdatophosphorsäurelösung

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ [ppm]: 9.00 (br s, 1H, CO_2H); 7.35-7.28 (m, 5H, Ph CH-2,3,4,5,6), 6.45 (br d, 1H, $J = 9.3 \text{ Hz}$, Boc CONH), 4.97 (d, 1H, $J = 13.8 \text{ Hz}$, CH_2OBn), 4.88 (d, 1H, $J = 13.8 \text{ Hz}$, CH_2OBn), 4.85 (dd, 1H, $J = 9.3 \text{ Hz}$, $J = 6.6 \text{ Hz}$, Val $\alpha\text{-CH}$), 4.61 (s, 2H, PhCH_2O), 2.28-2.17 (m, 1H, Val $\beta\text{-CH}$), 1.39 (s, 9H, Boc CH_3), 0.98 (d, 3H, $J = 6.8 \text{ Hz}$, Val CH_3), 0.94 (d, 3H, $J = 6.8 \text{ Hz}$, Val CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ [ppm]: 165.4 (q, Oxazol **C-2**), 163.8 (q, CO_2H), 155.8 (q, Boc CONH), 155.2 (q, Oxazol **C-5**), 137.2 (q, Ph **C-1**), 129.3 (q, Oxazol **C-4**), 128.4 (t, Ph CH-2,6), 128.0 (t, Ph CH-3,5), 127.9 (t, Ph CH-4), 79.8 (q, Boc **C**), 72.9 (s, PhCH_2O), 61.1 (s, CH_2OBn), 54.5 (t, Val $\alpha\text{-CH}$), 32.7 (t, Val $\beta\text{-CH}$), 28.2 (p, Boc CH_3), 18.9 (p, Val CH_3), 18.2 (p, Val CH_3)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 405.2057 (+3.7) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 427.1881 (+4.1) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 831.3879 (+9.2) $[\text{2M}+\text{Na}]^+$

HRMS (ESI-negativ), m/z (Δ mmu): 403.1881 (+0.6) $[\text{M}-\text{H}]^-$, 807.3847 (-2.5) $[\text{2M}-\text{H}]^-$

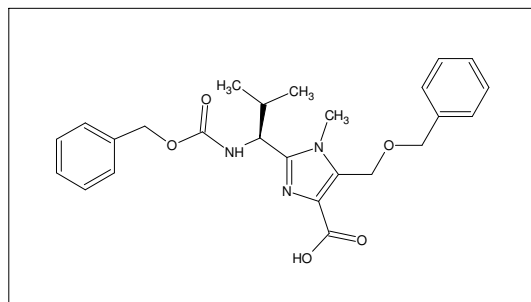
Elementaranalyse: Berechnet (%): C 62.36 H 6.98 N 6.93
Gefunden (%): C 62.22 H 7.01 N 6.67

IR (KBr), ν [cm^{-1}]: 3424, 2973, 2933, 1717, 1625, 1573, 1518, 1455, 1393, 1368, 1282, 1246, 1170, 1072, 1014, 877, 738, 698, 604, 463

Präparativer Teil

UV/VIS (DCM, c = 0.132 mg/ml), λ_{\max} [nm] (log ϵ): 236 (3.87), 294 (2.49)

(1'S)-2-[1'-(Benzyloxycarbonylamino)-2'-methylpropyl]-5-(benzyloxymethyl)-1-methyl-1H-imidazol-4-carbonsäure (37)



Summenformel: $C_{25}H_{29}N_3O_5$
Molmasse: 451.51

Ansatz:

	M [g·mol ⁻¹]	ρ_{20} [g·cm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Imidazolester 36	465.54		9.311		20.0
Methanol		0.791		120	
Dioxan		1.034		80	
NaOH-Lösung (2M)				50	100.0

Synthesebeschreibung:

Der Imidazolester **36** wird in dem Methanol-Dioxan-Gemisch gelöst und auf 0°C abgekühlt. Die wässrige Natriumhydroxidlösung (2M) wird zugegeben und die Mischung weitere 60 Minuten lang bei der Temperatur gerührt. Nach auftauen und 48 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird zuerst ges. Natriumchloridlösung (400 ml) zugegeben und dann die Mischung mit 2M Salzsäure (ca. 100 ml) auf pH = 2 angesäuert. Das Produkt wird mit Dichlormethan extrahiert (4x mit je 100 ml), über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Die Reste von 1,4-Dioxan werden im Feinvakuum (<1 mbar, 40°C, 120 Minuten) entfernt.

Habitus: weißes Pulver; Ausbeute: 8.962 g (19.9 mmol), 99.2% d. Th.

DC: $R_F < 0.07$ (SiO₂, DCM-EtOAc 75:25); $R_F = 0.15-0.23$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:3); $R_F = 0.30-0.35$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:5); Detektion: UV-Licht, Molybdatophosphorsäurelösung

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 9.54 (br s, 1H, CO₂H); 7.89 (br s, 1H, Z CONH), 7.35-7.20 (m, 10H, Z und Bn CH-2,3,4,5,6), 5.11 (d, 1H, J = 12.5 Hz, CH₂OBn), 5.06 (d, 1H, J = 13.2 Hz, Z CH₂), 4.99 (d, 1H, J = 12.5 Hz, CH₂OBn), 4.93 (d, 1H, J = 13.2 Hz, Z CH₂), 4.62 (t, 1H, J = 9.6 Hz, Val α -CH), 4.50 (s, 2H, PhCH₂O), 3.87 (s, 3H, NCH₃), 2.75-2.67 (m, 1H, Val β -CH), 1.15 (d, 3H, J = 6.5 Hz, Val CH₃), 0.74 (d, 3H, J = 6.5 Hz, Val CH₃)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 157.0 (q, CO₂H), 150.0 (q, Z CONH), 137.0 (q, Imidazol C-2), 136.2 (q, Bn C-1), 134.1 (q, Z C-1), 128.51 (t, Z CH-2,6), 128.46 (q, Imidazol C-5), 128.35 (t, Bn CH-2,6), 128.14 (t, Z CH-4), 128.06 (t, Bn CH-3,5), 127.86 (t, Bn CH-4), 127.58 (t, Z CH-3,5), 127.0 (q, Imidazol C-4), 72.9 (s, PhCH₂O), 67.0 (s, Z CH₂), 59.6 (s, CH₂OBn), 53.4 (t, Val α -CH), 32.6 (s, NCH₃), 32.2 (t, Val β -CH), 19.7 (p, Val CH₃), 19.4 (p, Val CH₃)

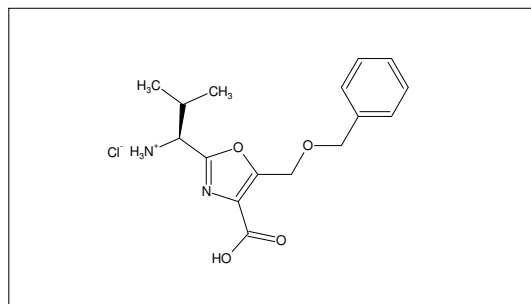
HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 452.2182 (+0.2) [M+H]⁺, 474.1999 (+0.0) [M+Na]⁺, 925.4132 [2M+H]⁺

HRMS (ESI-negativ), m/z (Δ mmu): 450.2036 (-0.2) [M-H]⁻, 901.4070 (-7.2) [2M-H]⁻

IR (KBr), ν [cm⁻¹]: 3405, 3242, 3032, 2965, 2874, 1716, 1635, 1518, 1455, 1373, 1317, 1272, 1236, 1191, 1068, 1027, 913, 869, 742, 699

Präparativer Teil

(1'S)-2-(1'-Amino-2'-methylpropyl)-5-(benzyloxymethyl)oxazol-4-carbonsäurehydrochlorid (17⁺HCl)



Summenformel: C₁₆H₂₁ClN₂O₄
Molmasse: 340.80

Ansatz:

	M [g·mol ⁻¹]	ρ ₂₀ [g·cm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Oxazolcarbonsäure 35	404.46		6.067		15.0
Dichlormethan		1.336		60	
HCl/Ethylacetat-Lösung (15%, 4M)		0.92		30	120.0

Synthesebeschreibung:

In einem Rundkolben wird die Oxazolcarbonsäure **35** in Dichlormethan gelöst und es wird mit Chlorwasserstoffgas gesättigter Ethylacetat vorsichtig zugegeben. Diese Mischung wird 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingedampft und getrocknet. Der so erhaltene Feststoff wird unter Argon-Schutzgas gelagert, da er sehr hygroskopisch ist.

Habitus: leicht gelbliches Pulver; Ausbeute: 5.057 g (14.8 mmol), 98.9% d. Th.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]: 9.10 (br s, 4H, CO₂H und NH₃⁺), 7.36-7.31 (m, 5H, Ph CH-2,3,4,5,6), 4.87 (s, 2H, CH₂OBn), 4.55 (s, 2H, PhCH₂O), 4.44 (d, 1H, J = 6.3 Hz, Val α-CH), 2.38-2.24 (m, 1H, Val β-CH), 1.02 (d, 3H, J = 6.8 Hz, Val CH₃), 0.87 (d, 3H, J = 6.8 Hz, Val CH₃)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]: 162.0 (q, CO₂H), 159.0 (q, Oxazol C-2), 154.6 (q, Oxazol C-5), 137.6 (q, Ph C-1), 130.1 (q, Oxazol C-4), 128.2 (t, Ph CH-2,6), 127.69 (t, Ph CH-3,5), 127.64 (t, Ph CH-4), 71.7 (s, PhCH₂O), 60.8 (s, CH₂OBn), 52.8 (t, Val α-CH), 30.6 (t, Val β-CH), 18.5 (p, Val CH₃), 17.3 (p, Val CH₃)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 305.1516 (+2.0) [C₁₆H₂₀N₂O₄+H]⁺, 327.1339 (+2.4) [C₁₆H₂₀N₂O₄+Na]⁺, 609.2942 [2x C₁₆H₂₀N₂O₄+H]⁺, 631.2784 [2x C₁₆H₂₀N₂O₄+Na]⁺

HRMS (ESI-negativ), m/z (Δ mmu): 303.1344 (-0.6) [C₁₆H₂₀N₂O₄-H]⁻, 607.2770 (-0.3) [2x C₁₆H₂₀N₂O₄-H]⁻

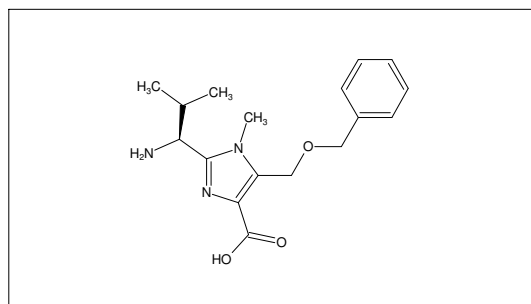
Elementaranalyse: Berechnet (%): C 56.39 H 6.21 N 8.22 Cl 10.40
Gefunden (%): C 56.29 H 6.17 N 8.10 Cl 10.11

IR (KBr), ν [cm⁻¹]: 3406, 3031, 2969, 2878, 1968, 1718, 1605, 1517, 1455, 1429, 1398, 1361, 1314, 1186, 1097, 1070, 1028, 920, 809, 741, 699

UV/VIS (MeOH, c = 0.0134 mg/ml), λ_{max} [nm] (log ε): 207 (4.206), 218 (Sch., 4.136), 257 (2.713)

Präparativer Teil

(1'S)-2-(1'-Amino-2'-methylpropyl)-5-(benzyloxymethyl)-1-methyl-1H-imidazol-4-carbonsäure (18)



Summenformel: $C_{17}H_{23}N_3O_3$
Molmasse: 317.38

Ansatz:

	M [g·mol ⁻¹]	ρ_{20} [g·cm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Imidazolcarbonsäure 37	451.52		4.515		10.0
Methanol		0.791		200	
Pd(OH)₂ - Katalysator (20% auf Aktivkohle)			1.000		
1,4-Cyclohexadien	80.13	1.472	16.026	10.89	200.0

Synthesebeschreibung:

In einem Rundkolben unter Schutzgasatmosphäre wird die Imidazolcarbonsäure **37** in Methanol gelöst und es werden 1,4-Cyclohexadien (150.0 mmol) und Palladiumhydroxidkatalysator zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 90 Minuten lang bei Raumtemperatur rasch gerührt, dann wird der Rest vom benötigten 1,4-Cyclohexadien (50.0 mmol) zugegeben und die Reaktion wird in weiteren 30 Minuten komplettiert. Die Reaktionsmischung wird mittels DC auf einen vollständigen Umsatz überprüft, dann durch eine Celite-Schicht abfiltriert, das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingedampft, der Rückstand wird im Vakuum getrocknet (50 °C, <1 mbar, 2 Stunden).

Habitus: farbloser Feststoff; Ausbeute: 3.084 g (9.7 mmol), 97.2% d. Th.

¹H-NMR (500 MHz, MeOH-d₄), δ [ppm]: 7.33-7.30 (m, 5H, Ph **CH**-2,3,4,5,6), 4.95 (s, 2H, **CH**₂OBn), 4.54 (d, 1H, J = 11.7 Hz, Ph**CH**₂O), 4.51 (d, 1H, J = 11.7 Hz, Ph**CH**₂O), 4.40 (d, 1H, J = 8.3 Hz, Val α -**CH**), 3.70 (s, 3H, N**CH**₃), 2.40-2.33 (m, 1H, Val β -**CH**), 1.12 (d, 3H, J = 6.8 Hz, Val **CH**₃), 0.89 (d, 3H, J = 6.8 Hz, Val **CH**₃)

¹³C-NMR (125 MHz, MeOH-d₄), δ [ppm]: 166.8 (q, **CO**₂H), 146.2 (q, Imidazol **C**-2), 139.3 (q, Ph **C**-1), 136.2 (q, Imidazol **C**-5), 129.48 (t, Ph **CH**-2,6), 129.11 (t, Ph **CH**-3,5), 128.94 (t, Ph **CH**-4), 132.5 (q, Imidazol **C**-4), 73.5 (s, Ph**CH**₂O), 61.4 (s, **CH**₂OBn), 53.3 (t, Val α -**CH**), 33.9 (t, Val β -**CH**), 31.8 (p, N**CH**₃), 18.8 (p, Val **CH**₃)

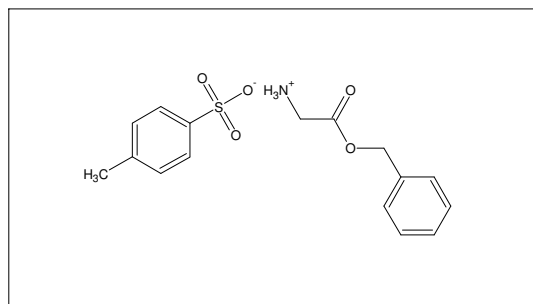
HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 318.1838 (+2.6) [M+H]⁺, 340.1648 (+1.6) [M+Na]⁺

IR (KBr), ν [cm⁻¹]: 3425, 3030, 2967, 2877, 1990, 1967, 1706, 1603, 1507, 1476, 1455, 1394, 1376, 1356, 1225, 1193, 1062, 1027, 1007, 934, 869, 822, 802, 771, 743, 699

UV/VIS (MeOH, c = 0.0116 mg/ml), λ_{\max} [nm] (log ϵ): 209 (4.078); 214 (Sch., 4.057); 224 (Sch., 3.986)

Präparativer Teil

Glycinbenzylester-4-toluolsulfonat (**41**)



Summenformel: $C_{16}H_{19}NO_5S$
Molmasse: 337.39

Ansatz:

	M [$g \cdot mol^{-1}$]	ρ_{20} [$g \cdot cm^{-3}$]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Glycin	75.07		15.014		200.0
4-Toluolsulfonsäure-monohydrat	190.22		39.946		210.0
Benzylalkohol	108.14	1.044	43.256	41.4	400.0
Toluol				200	

Synthesebeschreibung:

In einem mit Wasserabscheider und Rückflusskühler ausgerüsteten Rundkolben werden Glycin, 4-Toluolsulfonsäuremonohydrat und Benzylalkohol in Toluol suspendiert bzw. gelöst. Dieses Gemisch wird in 30-45 Minuten zum Sieden gebracht (Ölbadtemperatur: 180°C), wobei eine klare, farblose Lösung entsteht. Es wird weitere 15 Stunden unter intensivem Rückfluss gerührt, während sich im Wasserabscheider etwa 7.0 ml wässrige Phase abtrennt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird Diethylether (400 ml) zugegeben. Die entstandene Suspension wird durch eine G3-Glasfritte abfiltriert und der Feststoff wird mit Diethylether gewaschen (2x je 100 ml). Der Feststoff wird pulverisiert und im Trockenschrank bei 85°C getrocknet.

Habitus: weißes Pulver; Ausbeute: 64.982 g (192.6 mmol), 96.3% d. Th.

DC: $R_F = 0.83$ (SiO₂, DCM-MeOH 1:1); Detektion: UV-Licht, Ninhydrinlösung

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]: 8.24 (br s, 3H, NH_3^+), 7.49 (d, 2H, J = 7.75 Hz, TsOH **CH**-2,6), 7.39 (m, 5H, Ph **CH**-2,3,4,5,6), 7.12 (d, 2H, J = 7.75 Hz, TsOH **CH**-3,5), 5.23 (s, 2H, CO_2CH_2Ph), 3.89 (s, 2H, CH_2CO_2Bn), 2.28 (s, 3H, TsOH **CH**₃)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]: 167.5 (q, CO_2Bn), 145.4 (q, TsOH **C**-1), 137.7 (q, TsOH **C**-4), 135.2 (q, Ph **C**-1), 128.4 (t, Ph **CH**-3,5), 128.3 (t, Ph **CH**-4), 128.2 (t, TsOH **CH**-3,5), 128.1 (t, TsOH **CH**-2,6), 125.4 (t, Ph **CH**-2,6), 66.8 (s, CO_2CH_2Ph), 20.7 (p, **CH**₃)

MS (ESI-positiv), m/z (%): 165.9 (100) [$C_9H_{12}NO_2$]⁺, 197.9 (48) [$C_9H_{12}NO_2+MeOH$]⁺, 243.9 (10), 331.1 (14), 503.2 (20)

MS (ESI-negativ), m/z (%): 171.0 (100) [$C_7H_7O_3S$]⁻, 343.1 (13) [$2 \times C_7H_7O_3S+H$]⁻

Elementaranalyse: Berechnet (%): C 56.96 H 5.68 N 4.15

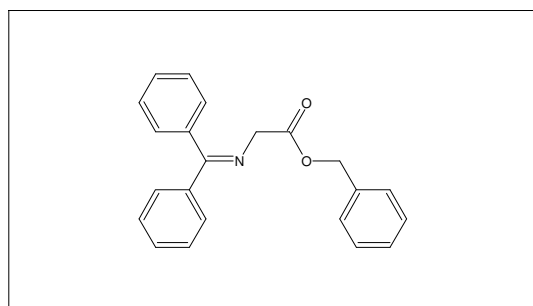
Gefunden (%): C 56.75 H 5.65 N 4.22

IR (KBr), ν [cm^{-1}]: 3438, 3036, 1752, 1600, 1524, 1498, 1454, 1417, 1373, 1185, 1126, 1037, 1012, 907, 814, 728, 688, 620, 568, 511

UV/VIS (EtOH, c = 0.080 mg/ml), λ_{max} [nm] (log ϵ): 210 (4.25), 250 (2.93), 262 (3.67)

Präparativer Teil

Benzyl-N-(diphenylmethylen)glycinat (**42**)



Summenformel: $C_{22}H_{19}NO_2$
Molmasse: 329.39

Ansatz:

	$M [g \cdot mol^{-1}]$	$\rho_{20} [g \cdot cm^{-3}]$	$m [g]$	$V [ml]$	$n [mmol]$
Glycinbenzylester-4-toluolsulfonat	337.39		67.478		200.0
Dichlormethan		1.336		400	
Benzophenonimin	181.23		36.247		200.0
Dichlormethan		1.336		200	

Synthesebeschreibung:

In einem Dreihalskolben unter Argon-Schutzgas wird Glycinbenzylester-4-toluolsulfonat in wasserfreiem Dichlormethan suspendiert. Bei Raumtemperatur wird in 10-15 Minuten eine Lösung von Benzophenonimin in Dichlormethan zugetropft. Das Gemisch wird weitere 24 Stunden gerührt, wobei eine milchartige, weiße Suspension entsteht.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Wasser (300 ml) geschüttelt, durch eine G3-Fritte abfiltriert und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser (100 ml) und mit ges. Natriumchloridlösung (100 ml) gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Filtrat wird im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird in Petrolether (200 ml) suspendiert, abfiltriert und dann mit Petrolether (100 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Habitus: weißes Pulver; Ausbeute: 52.703 g (160.0 mmol), 80.0% d. Th.

DC: $R_F = 0.63$ (SiO₂, PE-EtOAc 3:1); Detektion: UV-Licht, Ninhydrinlösung

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 7.81 (dd, 1H, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz), 7.67 (dd, 2H, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz), 7.50 (dd, 1H, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz), 7.44 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz), 7.35 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz), 7.35 (s, 5H), 7.17 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 5.20 (s, 2H, CO_2CH_2Ph), 4.27 (s, 2H, CH_2CO_2Bn)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 172.0 (q, $Ph_2C=N$), 170.4 (q, CO_2Bn), 139.1 (q), 135.9 (q), 135.7 (q), 130.5 (t), 128.8 (t), 128.75 (t, 2x), 128.65 (t, 2x), 128.5 (t, 2x), 128.3 (t, 2x), 128.2 (t, 2x), 128.0 (t), 127.6 (t, 2x), 66.5 (s, CO_2CH_2Ph), 55.6 (s, CH_2CO_2Bn)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 330.1498 (+0.9) [M+H]⁺, 352.1317 (+0.8) [M+Na]⁺

Elementaranalyse: Berechnet (%): C 80.22 H 5.81 N 4.25

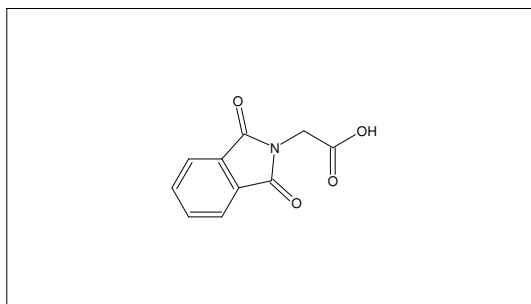
Gefunden (%): C 80.12 H 5.82 N 4.25

IR (KBr), ν [cm⁻¹]: 3432, 3060, 2955, 2900, 2870, 1960, 1894, 1829, 1748, 1624, 1596, 1444, 1386, 1351, 1313, 1288, 1220, 1177, 1054, 958, 918, 908, 780, 758, 706, 696, 583

UV/VIS (DCM, $c = 0.012$ mg/ml), λ_{max} [nm] (log ϵ): 249 (4.164)

Präparativer Teil

Phthalimidoessigsäure (44)



Summenformel: $C_{10}H_7NO_4$
Molmasse: 205.17

Ansatz:

	$M [g \cdot mol^{-1}]$	$\rho_{20} [g \cdot cm^{-3}]$	$m [g]$	$V [ml]$	$n [mmol]$
Glycin	75.07		22.521		300.0
Phthalsäureanhydrid	148.12		44.436		300.0
Triethylamin	101.19	0.73	3.036	4.2	30.0
Toluol				180	

Synthesebeschreibung:

Glycin und Phthalsäureanhydrid werden in einem Kolben vorgelegt, in Toluol suspendiert und anschließend mit Triethylamin versetzt. Die Reaktionsmischung wird unter Rühren mit Dean-Stark-Aufsatz 6 Stunden lang bei 140 °C erhitzt, wobei sich insgesamt etwa 5.3 ml Wasser im Aufsatz abscheiden.

Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (50 °C, 50 mbar) abgezogen. Der Rückstand wird unter Rühren mit Wasser (425 ml) und anschließend mit ges. Salzsäure (6 ml) vermengt. Die Suspension wird eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann durch eine G3-Glasfritte abfiltriert. Der Feststoff wird mit Wasser (2x je 30 ml) gewaschen, dann im Trockenschrank bei 110 °C getrocknet.

Habitus: weißes Pulver; Ausbeute: 60.870 g (296.8 mmol), 98.9% d. Th.

DC: $R_F = 0.12$ (SiO₂, PE-EtOAc 2:1); Detektion: UV-Licht

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]: 12.80 (br s, 1H, CO₂H), 7.95-7.85 (m, 4H, PhtN CH-2,3,4,5), 4.32 (s, 2H, CH₂CO₂H)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]: 168.7 (q, CO₂H), 167.1 (q, 2x PhtN CO), 134.7 (t, PhtN CH-3,4), 131.3 (q, PhtN C-1,6), 123.3 (t, PhtN CH-2,5), 38.8 (s, CH₂CO₂H)

MS (EI+), m/z (%): 205.0 (5) [M]⁺, 165.0 (100) [M-40u]⁺

Elementaranalyse: Berechnet (%): C 58.54 H 3.44 N 6.83

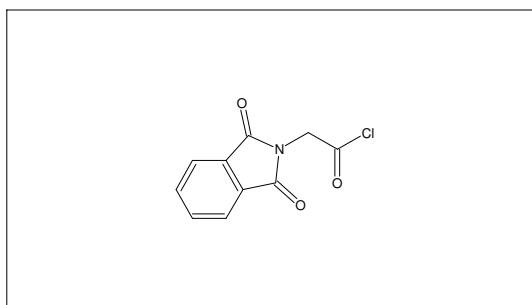
Gefunden (%): C 58.30 H 3.51 N 6.87

IR (KBr), ν [cm⁻¹]: 3433, 2935, 1773, 1724, 1616, 1469, 1418, 1391, 1319, 1248, 1195, 1119, 1087, 957, 800, 738, 715, 623, 563, 531

UV/VIS (DCM, c = 0.147 mg/ml), λ_{max} [nm] (log ϵ): 234 (4.08), 240 (3.97), 294 (3.22)

Präparativer Teil

Phthalimidoessigsäurechlorid (45)



Summenformel: $C_{10}H_6ClNO_3$
Molmasse: 223.61

Ansatz:

	$M [g \cdot mol^{-1}]$	$\rho_{20} [g \cdot cm^{-3}]$	$m [g]$	$V [ml]$	$n [mmol]$
Phthalimidoessigsäure	205.17		41.034		200.0
Thionylchlorid	118.97	1.635	32.717	20	275.0
Chloroform		1.48		40	

Synthesebeschreibung:

In einem mit Argon gefluteten Kolben werden Thionylchlorid und Chloroform vorgelegt. Beim Rühren wird die Phthalimidoessigsäure als Feststoff in einer Portion zugegeben und das Gemisch wird rührend unter Rückfluss weitere 2 Stunden erhitzt. Während des Reaktionsablaufes geht das Edukt unter heftiger Gasentwicklung vollständig in Lösung und eine farblose, klare Lösung entsteht. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel mit dem Überschuss des Thionylchlorids unter Vakuum entfernt.

Habitus: sandfarbenes Pulver; Ausbeute: 43.920 g (196.3 mmol), 98.2% d. Th.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 7.94-7.88 (m, 2H, PhtN **CH**-2,5), 7.82-7.74 (m, 2H, PhtN **CH**-3,4), 4.82 (s, 2H, **CH**₂**COC**l)

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 169.1 (q, **COC**l) 166.6 (q, 2x PhtN **CO**), 134.6 (t, PhtN **CH**-3,4), 131.6 (q, PhtN **C**-1,6), 124.0 (t, PhtN **CH**-2,5), 47.6 (s, **CH**₂**COC**l)

MS (EI+), m/z (%): 223.0 (1) $[M]^+$, 160.0 (100) $[M-63u]^+$

Elementaranalyse: Berechnet (%): C 53.71 H 2.70 N 6.26

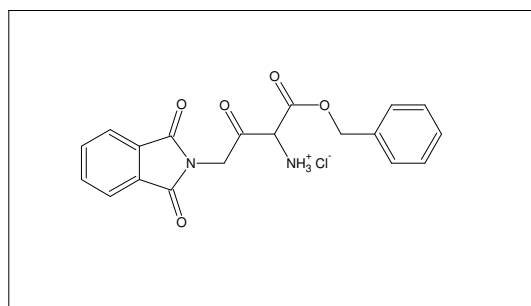
Gefunden (%): C 53.86 H 2.81 N 6.29

IR (KBr), ν [cm^{-1}]: 3422, 2979, 2936, 1804, 1774, 1722, 1468, 1418, 1313, 1195, 1117, 1088, 998, 957, 937, 736, 715, 609, 531, 521

UV/VIS (DCM, $c = 0.137$ mg/ml), λ_{max} [nm] (log ϵ): 240 (3.98), 296 (3.29), 306 (3.21)

Präparativer Teil

Benzyl-2-amino-3-oxo-4-phthalimidobutanoat-hydrochlorid (46)



Summenformel: $C_{19}H_{17}ClN_2O_5$
Molmasse: 388.80

Ansatz:

	M [g·mol ⁻¹]	ρ_{20} [g·cm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Kalium- <i>tert</i> -butylat	112.22		11.222		100.0
Tetrahydrofuran		0.89		200	
Benzyl-(2-diphenylmethyl)aminoacetat	329.39		32.939		100.0
Tetrahydrofuran		0.89		200	
Phthalimidoessigsäurechlorid	223.61		22.361		100.0
Tetrahydrofuran		0.89		200	

Synthesebeschreibung:

In einem Dreihalskolben (mit Rührfisch, Tropftrichter und Innenthermometer) wird Kalium-*tert*-butylat in wasserfreiem Tetrahydrofuran unter Argon-Schutzgas vorgelegt und die Lösung wird auf -65 °C abgekühlt. Aus dem Tropftrichter wird eine Lösung des geschützten Glycinesters in Tetrahydrofuran in 30 Minuten zugetropft, wobei die Innentemperatur nicht über -50 °C steigt. Nach beendeter Zugabe wird das orangefarbige, klare Gemisch weitere 30 Minuten bei -60 °C gerührt.

Währenddessen wird in einem weiteren Dreihalskolben mit KPG-Rührer das Säurechlorid in Tetrahydrofuran unter Argon-Schutzgas gelöst und auf -65 °C gekühlt.

Nun wird das erste Reaktionsgemisch per Transferkanüle und durch leichten Argonüberdruck zu der Säurechloridlösung überführt, wobei die innere Temperatur unter -50 °C bleiben soll (ca. 20-30 Minuten). Das entstandene Gemisch wird noch weitere 120 Minuten bei -60 °C gerührt, dann wird das Kühlbad entfernt und wässrige Salzsäure (150 ml, 2M) wird innerhalb von 3 Minuten zugegeben. Nach dem Quenchen wird das Gemisch unter Rühren auf Raumtemperatur kommen gelassen.

Zur Aufarbeitung wird das Tetrahydrofuran am Rotationsverdampfer abdestilliert. In dem Rückstand scheidet sich unten ein gelbes Öl ab. Diese ölige Phase wird abgetrennt und mit kaltem Ethylacetat (100 ml) versetzt, wobei sich das Produkt in Form weißer Kristalle ausscheidet. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Diethylether (2x je 100 ml) auf der Fritte gespült und anschließend im Vakuum getrocknet. Die Wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3x je 100 ml) geschüttelt. Dabei fällt eine zweite Fraktion an Produkt in Form weißer Kristalle aus. Diese werden ebenso abfiltriert, getrocknet und mit der ersten Kristallfraktion vereinigt.

Habitus: weißes Pulver; Ausbeute: 32.535 g (83.7 mmol), 83.7% d. Th.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]: 9.21 (br s, 3H, NH_3^+), 7.95-7.92 (m, 2H, PhtN **CH-2,5**), 7.92-7.88 (m, 2H, PhtN **CH-3,4**), 7.52 (d, 2H, J = 7.0 Hz, Bn **CH-2,6**), 7.43-7.37 (m, 3H, Bn **CH-3,4,5**), 5.84 (s, 1H, $CHNH_3^+$), 5.41 (d, 1H, J = 12.3 Hz, Bn **CH₂**), 5.32 (d, 1H, J = 12.3 Hz, Bn **CH₂**), 4.99 (d, 1H, J = 18.9 Hz $PhtNCH_2CO$), 4.94 (d, 1H, J = 18.9 Hz $PhtNCH_2CO$)

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]: 193.2 (q, $PhtNCH_2CO$), 166.9 (q, 2x PhtN **CO**), 162.9 (q, CO_2Bn), 134.8 (t, PhtN **CH-3,4**), 134.4 (q, Bn **C-1**), 131.2 (q, PhtN **C-1,6**), 128.46 (t, Bn **CH-4**), 128.43 (t, Bn **CH-3,5**), 128.3 (t, Bn **CH-2,6**), 123.4 (t, PhtN **CH-2,5**), 68.5 (s, Bn **CH₂**), 59.5 (t, $CHNH_3^+$), 45.3 (s, $PhtNCH_2CO$)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 353.1108 (-2.4) [$C_{19}H_{17}N_2O_5$]⁺, 705.2117 (-7.4) [$C_{38}H_{33}N_4O_{10}$]⁺

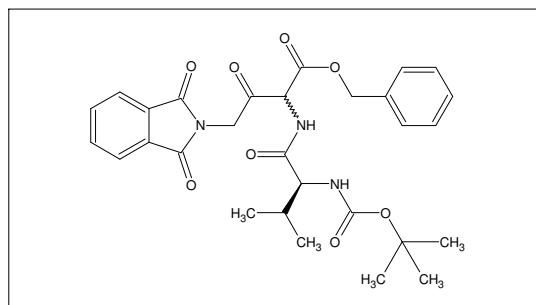
Elementaranalyse: Berechnet (%): C 58.69 H 4.41 N 7.21 Cl 9.12
Gefunden (%): C 58.44 H 4.58 N 7.00 Cl 9.06

Präparativer Teil

IR (KBr), ν [cm^{-1}]: 3474, 3319, 3170, 3125, 3087, 3065, 3031, 2970, 2887, 2818, 2779, 2663, 2593, 1957, 1777, 1761, 1741, 1721, 1578, 1525, 1501, 1468, 1419, 1377, 1329, 1266, 1233, 1196, 1171, 1146, 1103, 1048, 1012, 947, 907, 882, 854, 820, 803, 753, 735, 713, 697, 618

UV/VIS (MeOH, $c = 0.0058 \text{ mg/ml}$), λ_{max} [nm] (log ϵ): 218 (4.458), 239 (3.882), 268 (4.033)

(2*RS*,2'*S*)-2-{[2'-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3'-methylbutanoyl]amino}-3-oxo-4-phthalimidobutansäurebenzylester (47)



Summenformel: $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_8$
Molmasse: 551.59

Ansatz:

	M [g mol^{-1}]	ρ_{20} [g cm^{-3}]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Boc-L-Valin	217.27		13.036		60.0
N-Methylmorpholin	101.15	0.905	6.069		60.0
Tetrahydrofuran		0.89		120	
Isobutylchlorformiat	136.58		8.195		60.0
Tetrahydrofuran		0.89		30	
Ketoamin 46	388.80		23.328		60.0
N-Methylmorpholin	101.15	0.905	6.069		60.0
Tetrahydrofuran		0.89		30	

Synthesebeschreibung:

Das N-*tert*-Butoxycarbonyl-L-valin wird mit N-Methylmorpholin in wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und unter Argon-Schutzgas in einem Dreihalskolben vorgelegt. Die Lösung wird auf -35°C abgekühlt und in 15 Minuten wird in Tetrahydrofuran gelöstes Chlorameisensäureisobutylester zugetropft, wobei die innere Temperatur unter -30°C bleiben soll. Nach beendeter Zugabe wird die entstandene weiße Suspension weitere 30 Minuten bei -30°C gerührt.

Nun wird das Ketoamin **46** in fester Form zur Reaktionsmischung hinzugegeben und dann wird ein zweites Äquivalent N-Methylmorpholin (in Tetrahydrofuran) in 30 Minuten bei -35°C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird rührend in 2-3 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen gelassen.

Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand wird mit 200 ml Wasser und 200 ml Dichlormethan versetzt. Die Phasen werden geschüttelt, getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2x je 100 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, dann mit 1M KHSO_4 (1x 50 ml), ges. Natriumbicarbonat- (1x 50 ml) und ges. Natriumchloridlösung (1x 50 ml) gewaschen. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingedampft. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt über Säulenchromatographie auf Kieselgel (ca. 250 g Kieselgel, $d = 45 \text{ mm} \times l = 340 \text{ mm}$; Eluent: DCM-EtOAc 95:5 75:25).

Habitus: weißer Feststoff; Ausbeute: 21.512 g (39.0 mmol), 65.0% d. Th.

DC: $R_F = 0.67\text{-}0.72$ (SiO_2 , DCM-EtOAc 75:25); $R_F = 0.20\text{-}0.25$ (SiO_2 , PE-EtOAc 75:25); Detektion: UV-Licht, Ninhydrinlösung

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ [ppm]: 7.86 (dd, 2H, $J_1 = 5.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 3.0 \text{ Hz}$, PhN **CH-2,5**), 7.73 (dd, 2H, $J_1 = 5.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 3.0 \text{ Hz}$, PhN **CH-3,4**), 7.41-7.33 (m, 5H, Z **CH-2,3,4,5,6**), 7.15-7.11 (2x d, 1H, $J = 5.5 \text{ Hz}$, Amid **NH**), 5.51-5.47 (2x d, 1H, $J = 6.8 \text{ Hz}$, **NHCHCO₂Bn**), 5.34-5.24 (4x d, 2H, **CO₂CH₂Ph**), 5.05-5.00 (2x br d, 1H, Boc **NH**), 4.89-4.82 (2x d, 1H, $J = 18.1 \text{ Hz}$, PhN**CH₂**), 4.76-4.69 (2x d, 1H, $J = 18.1 \text{ Hz}$, PhN**CH₂**), 4.08 (br m, 1H, Val α -**CH**), 2.23-2.14 (m, 1H, Val β -**CH**), 1.43-1.42

Präparativer Teil

(2x s, 9H, Boc CH_3), 0.97-0.94 (2x d, 3H, J = 6.8 Hz, Val CH_3), 0.90-0.87 (2x d, 3H, J = 6.8 Hz, Val CH_3)

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ [ppm]: 193.76 (q, $\text{PhthNCH}_2\text{CO}$), 193.67 (q, $\text{PhthNCH}_2\text{CO}$), 171.6 (q, Amid CO), 167.13 (q, 2x PhthN CO), 167.10 (q, 2x PhthN CO), 164.9 (q, CO_2Bn), 155.77 (q, Boc CO), 134.78 (q, Bn $\text{C}-1$), 134.22 (t, PhthN $\text{CH}-3,4$), 134.20 (t, PhthN $\text{CH}-3,4$), 132.0 (q, PhthN $\text{C}-1,6$), 128.81 (t, Bn CH), 128.74 (t, Bn CH), 128.72 (t, Bn CH), 123.6 (t, PhthN $\text{CH}-2,5$), 80.19 (q, Boc $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 80.16 (q, Boc $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 68.93 (s, Bn CH_2), 68.90 (s, Bn CH_2), 60.68 (t, NHCHCO_2Bn), 60.66 (t, NHCHCO_2Bn), 59.51 (t, Val $\alpha\text{-CH}$), 59.47 (t, Val $\alpha\text{-CH}$), 45.28 (s, PhthNCH_2), 45.20 (s, PhthNCH_2), 30.75 (t, Val $\beta\text{-CH}$), 28.25 (p, Boc CH_3), 19.19 (p, Val CH_3), 19.14 (p, Val CH_3), 17.41 (p, Val CH_3), 17.32 (p, Val CH_3)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 552.2316 (-2.4) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 574.2139 (-2.1) $[\text{M}+\text{Na}]^+$

HRMS (ESI-negativ), m/z (Δ mmu): 550.2144 (-5.1) $[\text{M}-\text{H}]^-$, 1101.4385 (+7.8) $[2\text{M}-\text{H}]^-$

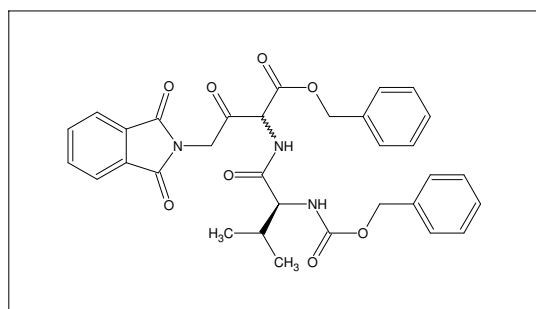
Elementaranalyse: Berechnet (%): C 63.15 H 6.03 N 7.62

Gefunden (%): C 64.32 H 5.65 N 7.62

IR (KBr), ν [cm^{-1}]: 3420, 2969, 1722, 1500, 1468, 1416, 1392, 1261, 1166, 1111, 948, 716, 698, 531

UV/VIS (MeOH, c = 0.0069 mg/ml), λ_{max} [nm] (log ϵ): 219 (4.761), 239 (Sch., 4.087), 279 (3.653)

(2*R,S*,2'*S*)-2-{[2'-(benzyloxycarbonylamino)-3'-methylbutanoyl]amino}-3-oxo-4-phthalimidobutansäurebenzylester (48)



Summenformel:

$\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_8$

Molmasse:

585.60

Ansatz:

	M [g mol^{-1}]	ρ_{20} [g cm^{-3}]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Z-L-Valin	251.28		15.077		60.0
N-Methylmorpholin	101.15	0.905	6.069		60.0
Dichlormethan		1.336		300	
Isobutylchlorformiat	136.58		8.195		60.0
Dichlormethan		1.336		60	
Ketoamin 46	388.80		23.328		60.0
N-Methylmorpholin	101.15	0.905	6.069		60.0
Dichlormethan		1.336		30	

Synthesebeschreibung:

Das N-Benzyloxycarbonyl-L-valin wird mit N-Methylmorpholin in wasserfreiem Dichlormethan gelöst und unter Argon-Schutzgas in einem Dreihalskolben, ausgestattet mit KPG-Rührer, vorgelegt. Die Lösung wird auf -35°C abgekühlt und in 20 Minuten wird in Dichlormethan gelöstes Chlorameisensäureisobutylester zugetropft, wobei die innere Temperatur unter -30°C bleibt. Nach beendeter Zugabe wird die entstandene weiße Suspension weitere 60 Minuten bei -30°C gerührt.

Nun wird das Ketoamin **46** in fester Form und bei Luftausschluss zur kalten Reaktionsmischung zugegeben und dann wird das zweite Äquivalent N-Methylmorpholin (in Dichlormethan) in 15 Minuten bei -35°C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird rührend in 2-3 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, wobei das Produkt ausfällt und eine relativ viskose Suspension entsteht.

Präparativer Teil

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung durch eine G3-Fritte abfiltriert. Das Filtrat wird einrotiert und der Rückstand wird mit dem abfiltrierten Feststoff vereinigt und im Vakuum getrocknet. Der trockene Feststoff wird pulverisiert, in Wasser (300 ml) suspendiert und abfiltriert. Der Feststoff wird auf der Fritte mit 1M Salzsäure (2x je 150 ml) und mit Wasser (1x mit 300 ml) gewaschen, dann im Vakuum schonend getrocknet.

Habitus: weißes Pulver; Ausbeute: 30.850 g (52.7 mmol), 87.8% d. Th.

DC: $R_F = 0.38-0.45$ (SiO_2 , DCM-EtOAc 90:10); $R_F = 0.57-0.62$ (SiO_2 , DCM-EtOAc 75:25); $R_F = 0.71-0.80$ (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:3); Detektion: UV-Licht, Molybdatophosphorsäurelösung

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ [ppm]: 7.87-7.83 (2x dd, 2H, PhtN **CH-2,5**), 7.74-7.72 (2x dd, 2H, PhtN **CH-3,4**), 7.40-7.32 (m, 10H, Z und Bn **CH-2,3,4,5,6**), 7.21-7.19 (2x d, $J = 5.6$ Hz, 1H, Amid **NH**), 5.53-5.49 (2x d, 1H, $J = 7.8$ Hz, **NHCHCO₂Bn**), 5.44-5.40 (2x d, 1H, $J = 9.6$ Hz, Z **NH**), 5.31-5.25 (4x d, 2H, Z **CH₂**), 5.12-5.04 (4x d, 2H, **CO₂CH₂Ph**), 4.85 (d, 0.5H, $J = 18.2$ Hz, **PhtNCH₂**), 4.84 (d, 0.5H, $J = 18.2$ Hz, **PhtNCH₂**), 4.75 (d, 0.5H, $J = 18.2$ Hz, **PhtNCH₂**), 4.71 (d, 0.5H, $J = 18.2$ Hz, **PhtNCH₂**), 4.20 (br d, 0.5H, $J = 5.6$ Hz, Val α -**CH**), 4.18 (br d, 0.5H, $J = 6.6$ Hz, Val α -**CH**), 2.20-2.11 (m, 1H, Val β -**CH**), 0.95 (ps t, 3H, $J = 6.9$ Hz, Val **CH₃**), 0.90 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, Val **CH₃**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]: 193.71 (q, **PhtNCH₂CO**), 193.66 (q, **PhtNCH₂CO**), 171.2 (q, Amid **CO**), 167.1 (q, 2x PhtN **CO**), 164.92 (q, **CO₂Bn**), 164.89 (q, **CO₂Bn**), 156.4 (q, Z **CO**), 136.13 (q, Z **C-1**), 136.12 (q, Bn **C-1**), 134.21 (t, PhtN **CH-3,4**), 134.20 (t, PhtN **CH-3,4**), 131.92 (t, PhtN **C-1,6**), 131.90 (t, PhtN **C-1,6**), 128.80 (t, Z/Bn **CH**), 128.71 (t, Z/Bn **CH**), 128.67 (t, Z/Bn **CH**), 128.47 (t, Z/Bn **CH**), 128.46 (t, Z/Bn **CH**), 128.11 (t, Z/Bn **CH**), 128.08 (t, Z/Bn **CH**), 128.04 (t, Z/Bn **CH**), 123.60 (t, PhtN **CH-2,5**), 68.92 (s, Z **CH₂**), 68.90 (s, Z **CH₂**), 67.1 (s, Bn **CH₂**), 60.6 (t, **NHCHCO₂Bn**), 59.90 (t, Val α -**CH**), 59.88 (t, Val α -**CH**), 45.27 (s, **PhtNCH₂**), 45.07 (s, **PhtNCH₂**), 31.0 (t, Val β -**CH**), 19.09 (p, Val **CH₃**), 19.02 (p, Val **CH₃**), 17.52 (p, Val **CH₃**), 17.44 (p, Val **CH₃**)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 586.2180 (-0.4) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 608.2008 (+0.5) $[\text{M}+\text{Na}]^+$

HRMS (ESI-negativ), m/z (Δ mmu): 584.2021 (-1.7) $[\text{M}-\text{H}]^-$

Elementaranalyse: Berechnet (%): C 65.63 H 5.34 N 7.18

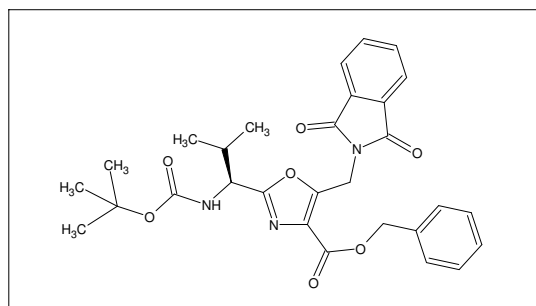
Gefunden (%): C 65.15 H 5.40 N 7.04

IR (KBr), ν [cm^{-1}]: 3289, 3065, 3034, 2958, 2935, 2907, 2872, 1778, 1727, 1692, 1653, 1539, 1468, 1455, 1414, 1387, 1273, 1249, 1109, 1041, 950, 843, 732, 714, 696, 531

UV/VIS (MeOH, $c = 0.0051$ mg/ml), λ_{max} [nm] ($\log \epsilon$): 217 (4.806), 240 (Sch., 4.077), 280 (3.684)

Präparativer Teil

(1'S)-4-(Benzyloxycarbonyl)-2-[1'-(tert-butoxycarbonylamino)-2'-methylpropyl]-5-(phthalimidomethyl)oxazol (49)



Summenformel: $C_{29}H_{31}N_3O_7$
 Molmasse: 533.57

Ansatz:

	M [g·mol ⁻¹]	ρ_{20} [g·cm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Ketoamid 47	551.59		5.516		10.0
Dichlormethan		1.336		50	
Hexachlorethan	236.74		4.735		20.0
Triphenylphosphin	262.29		2.885		11.0
Dichlormethan		1.336		50	
Triethylamin	101.19	0.726	10.119		100
Dichlormethan		1.336		25	

Synthesebeschreibung:

In einem Schlenkcolben wird das Ketoamid **47** in Dichlormethan unter Argon-Schutzgas vorgelegt. Eine Lösung aus Hexachlorethan, Triphenylphosphin und Dichlormethan wird zubereitet und in 5 Minuten zu der Lösung des Eduktes zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird Triethylamin in Dichlormethan in ca. 5 Minuten zugetropft. Die entstandene leicht braune Lösung wird zwei Wochen lang bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in einen Rundkolben überführt, auf Celite getrocknet und säulenchromatographisch aufgereinigt (ca. 100 g Kieselgel, d = 25 mm x l = 350 mm; Eluent: DCM-EtOAc 95:5 75:25).

Habitus: weißes Pulver; Ausbeute: 2.775 g (5.2 mmol), 52.0% d. Th.

DC: R_F = 0.25-0.37 (SiO₂, DCM-EtOAc 95:5); R_F = 0.35-0.45 (SiO₂, DCM-EtOAc 90:10); R_F = 0.75-0.80 (SiO₂, DCM-EtOAc 75:25); Detektion: UV-Licht, Ninhydrinlösung

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 7.86 (dd, 2H, J_1 = 5.5 Hz, J_2 = 3.0 Hz, PhtN **CH-2,5**), 7.75 (dd, 2H, J_1 = 5.5 Hz, J_2 = 3.0 Hz, PhtN **CH-3,4**), 7.46 (dd, 2H, J_1 = 8.2 Hz, J_2 = 1.6 Hz, Bn **CH-2,6**), 7.37-7.30 (m, 3H, Bn **CH-3,4,5**), 5.42 (d, 1H, J = 12.2 Hz, Bn **CH₂**), 5.39 (d, 1H, J = 12.2 Hz, Bn **CH₂**), 5.26 (d, 1H, J = 9.1 Hz, Boc **NH**), 5.23 (d, 1H, J = 16.4 Hz, PhtN**CH₂**), 5.18 (d, 1H, J = 16.4 Hz, PhtN**CH₂**), 4.69 (dd, 1H, J_1 = 9.1 Hz, J_2 = 5.8 Hz, Val α -**CH**), 2.11-2.03 (m, 1H, Val β -**CH**), 1.38 (s, 9H, Boc **CH₃**), 0.84 (d, 6H, J = 6.8 Hz, Val **CH₃**)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 167.1 (q, 2x PhtN **CO**), 163.4 (q, Oxazol **C-2**), 161.2 (q, **CO₂Bn**), 155.3 (q, Boc **CO**), 151.9 (q, Oxazol **C-5**), 135.4 (q, Bn **C-1**), 134.3 (t, PhtN **CH-3,4**), 131.8 (q, PhtN **C-1,6**), 128.8 (q, Oxazol **C-4**), 128.58 (t, Bn **CH-2,6**), 128.56 (t, Bn **CH-3,5**), 128.4 (t, Bn **CH-4**), 123.6 (t, PhtN **CH-2,5**), 79.9 (q, Boc **C(CH₃)₃**), 67.1 (s, Bn **CH₂**), 54.0 (t, Val α -**CH**), 32.94 (t, Val β -**CH**), 32.92 (s, PhtN**CH₂**), 28.2 (p, Boc **CH₃**), 18.5 (p, Val **CH₃**), 17.7 (p, Val **CH₃**)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 534.2229 (-0.6) [M+H]⁺, 556.2084 (+3.0) [M+Na]⁺, 1089.4268 (+5.2) [2M+Na]⁺

Elementaranalyse: Berechnet (%): C 65.28 H 5.86 N 7.88

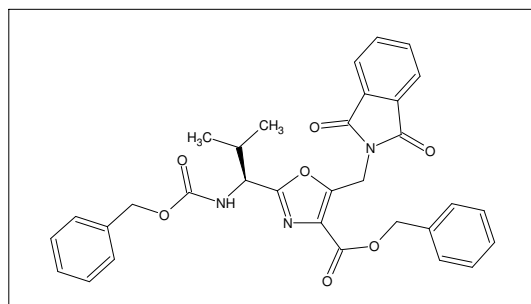
Gefunden (%): C 64.81 H 5.84 N 7.76

IR (KBr), ν [cm⁻¹]: 3395, 2972, 1775, 1718, 1616, 1499, 1468, 1456, 1421, 1392, 1367, 1248, 1172, 1115, 1068, 941, 753, 715, 699, 530

UV/VIS (MeOH, c = 0.0072 mg/ml), λ_{\max} [nm] (log ϵ): 217 (4.608), 239 (Sch., 4.211), 297 (3.188)

Präparativer Teil

(1'S)-4-(Benzyloxycarbonyl)-2-[1'-(benzyloxycarbonylamino)-2'-methylpropyl]-5-(phthalimidomethyl)oxazol (51)



Summenformel: $C_{32}H_{29}N_3O_7$
 Molmasse: 567.59

Ansatz:

	M [g·mol ⁻¹]	ρ_{20} [g·cm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Ketoamid 48	585.60		5.856		10.0
Dichlormethan		1.336		50	
Hexachlorethan	236.74		4.735		20.0
Triphenylphosphin	262.29		2.885		11.0
Dichlormethan		1.336		50	
Triethylamin	101.19	0.726	10.119		100.0
Dichlormethan		1.336		25	

Synthesebeschreibung:

Analog zum Oxazolester **49**. Das Reinprodukt wird mittels Säulenchromatographie isoliert (ca. 100 g Kieselgel, d = 25 mm x l = 350 mm; Eluent: DCM-EtOAc 95:5 75:25).

Habitus: weißes Pulver; Ausbeute: 4.297 g (7.57 mmol), 75.7% d. Th.

DC: R_F = 0.75-0.80 (SiO₂, DCM-EtOAc 75:25); Detektion: UV-Licht, Molybdatophosphorsäurelösung

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 7.86 (dd, 2H, J_1 = 5.5 Hz, J_2 = 3.1 Hz, PhN **CH-2,5**), 7.74 (dd, 2H, J_1 = 5.5 Hz, J_2 = 3.1 Hz, PhN **CH-3,4**), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 8H), 5.53 (d, 1H, J = 9.4 Hz, Z **NH**), 5.40 (s, 2H, Bn **CH₂**), 5.24 (d, 1H, J = 16.2 Hz, PhN**CH₂**), 5.17 (d, 1H, J = 16.2 Hz, PhN**CH₂**), 5.08 (d, 1H, J = 12.3 Hz, Z **CH₂**), 5.03 (d, 1H, J = 12.3 Hz, Z **CH₂**), 4.77 (dd, 1H, J_1 = 9.3 Hz, J_2 = 5.9 Hz, Val α -**CH**), 2.17-2.06 (m, 1H, Val β -**CH**), 0.86 (d, 6H, J = 6.8 Hz, Val **CH₃**)

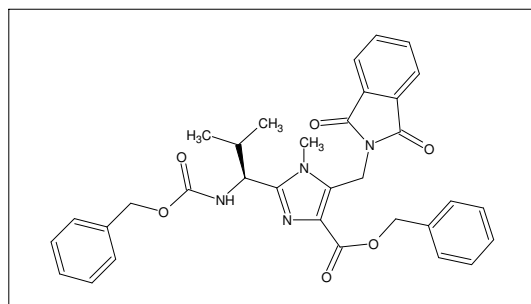
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 167.1 (q, 2x PhN **CO**), 163.0 (q, Oxazol **C-2**), 161.1 (q, **CO₂Bn**), 155.9 (q, Z **CO**), 152.0 (q, Oxazol **C-5**), 136.1 (q, Z **C-1**), 135.3 (q, Bn **C-1**), 134.3 (t, PhN **CH-3,4**), 131.8 (q, PhN **C-1,6**), 128.8 (q, Oxazol **C-4**), 128.62 (t, Bn **CH-2,6**), 128.57 (t, Z **CH-2,6**), 128.5 (t, Bn **CH-3,5**), 128.4 (t, Z **CH-3,5**), 128.1 (t, Bn **CH-4**), 128.0 (t, Z **CH-4**), 123.6 (t, PhN **CH-2,5**), 67.1 (s, Z **CH₂**), 67.0 (s, Bn **CH₂**), 54.6 (t, Val α -**CH**), 32.90 (s, PhN**CH₂**), 32.85 (t, Val β -**CH**), 18.5 (p, Val **CH₃**), 17.8 (p, Val **CH₃**)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 568.2074 (-0.4) [M+H]⁺, 590.1891 (-0.7) [M+Na]⁺

UV/VIS (MeOH, c = 0.0049 mg/ml), λ_{\max} [nm] (log ϵ): 215 (4.585), 238 (Sch., 4.175), 297 (2.961)

Präparativer Teil

(1'S)-4-(Benzyloxycarbonyl)-2-[1'-(benzyloxycarbonylamino)-2'-methylpropyl]-1-methyl-5-(phthalimidomethyl)-1H-imidazol (55)



Summenformel: $C_{33}H_{32}N_4O_6$
 Molmasse: 580.63

Ansatz:

	M [g \cdot mol $^{-1}$]	ρ_{20} [g \cdot cm $^{-3}$]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Ketoamid 48	585.60		11.712		20.0
<i>o/p</i>-Xylol		0.861		300	
Trifluoressigsäure	114.02	1.535	9.122	5.9	80.0
Methylaminlösung in Ethanol (8M)	31.06			7.5	60.0

Synthesebeschreibung:

Der Ketoamid **48** wird in einem Rundkolben vorgelegt, in *o/p*-Xylol suspendiert und es wird Trifluoressigsäure und erst dann die Methylaminlösung zugegeben. Der Kolben wird mit einem Dean-Stark-Aufsatz und mit einem Rückflusskühler zusammengebaut und das Gerät wird mit Argon-Schutzgas geflutet. Das Gemisch wird innerhalb von 30 Minuten auf Siedetemperatur (Ölbadtemperatur: 175°C) geheizt und weitere 4 Stunden lang unter intensivem Rückfluss gerührt. Nach den ersten 15 Minuten wird im 30-Minuten-Takt (insgesamt 8mal) jeweils 10-13 ml (insgesamt etwa 80-100 ml) Flüssigkeit aus dem Aufsatz entleert.

Zur Aufarbeitung wird das Gemisch abkühlen gelassen und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wird direkt durch Säulenchromatographie aufgereinigt (ca. 200 g Kieselgel, d = 40 mm x l = 320 mm; Eluent: DCM-EtOAc-MeOH 75:25:0 75:25:3).

Habitus: weißes Pulver; Ausbeute: 7.297 g (12.6 mmol), 62.8% d. Th.

DC: R_F = 0.46-0.56 (SiO₂, DCM-EtOAc 75:25); R_F = 0.69-0.78 (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:3); Detektion: UV-Licht, Molybdatphosphorsäurelösung

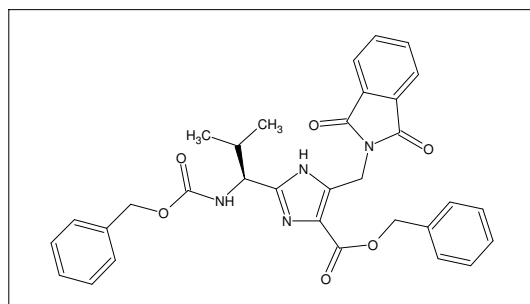
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 7.79 (dd, 2H, J_1 = 5.5 Hz, J_2 = 3.1 Hz, PhtN **CH-2,5**), 7.70 (dd, 2H, J_1 = 5.5 Hz, J_2 = 3.1 Hz, PhtN **CH-3,4**), 7.42 (dd, 2H, J_1 = 8.1 Hz, J_2 = 1.6 Hz, Ar **CH**); 7.34-7.24 (m, 8H, Ar **CH**), 5.74 (d, 1H, J = 9.5 Hz, Z **NH**), 5.39 (d, 1H, J = 12.3 Hz, PhtN**CH₂**), 5.36 (d, 1H, J = 12.3 Hz, PhtN**CH₂**), 5.26 (d, 1H, J = 15.6 Hz, Bn **CH₂**), 5.09 (d, 1H, J = 12.5 Hz, Z **CH₂**), 5.04 (d, 1H, J = 15.6 Hz, Bn **CH₂**), 5.01 (d, 1H, J = 12.5 Hz, Z **CH₂**), 4.61 (t, 1H, J = 9.0 Hz, Val α -**CH**), 3.74 (s, 3H, N**CH₃**), 2.27-2.20 (m, 1H, Val β -**CH**), 1.01 (d, 3H, J = 6.7 Hz, Val **CH₃**), 0.83 (d, 3H, J = 6.7 Hz, Val **CH₃**)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 167.5 (q, 2x PhtN **CO**), 162.8 (q, Z **CO**), 156.3 (q, **CO₂Bn**), 149.5 (q, Imidazol **C-2**), 136.28 (q, Bn **C-1**), 136.27 (q, Z **C-1**), 134.1 (t, PhtN **CH-3,4**), 131.7 (q, PhtN **C-1,6**), 131.3 (q, Imidazol **C-4**), 130.6 (q, Imidazol **C-5**), 128.48 (t, Z/Bn **CH**), 128.38 (t, Z/Bn **CH**), 128.29 (t, Z/Bn **CH**), 127.93 (t, Z/Bn **CH**), 127.91 (t, Z/Bn **CH**), 127.75 (t, Z/Bn **CH**), 123.4 (t, PhtN **CH-2,5**), 66.8 (s, Z **CH₂**), 66.1 (s, Bn **CH₂**), 52.8 (t, Val α -**CH**), 33.4 (t, Val β -**CH**), 31.57 (s, PhtN**CH₂**), 31.15 (p, N**CH₃**), 19.4 (p, Val **CH₃**), 18.6 (p, Val **CH₃**)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 581.2416 (+2.1) [M+H]⁺, 603.2235 (+2.1) [M+Na]⁺, 613.2678 (+2.1) [M+H+MeOH]⁺, 635.2501 (+2.5) [M+Na+MeOH]⁺

Präparativer Teil

(1'S)-4(5)-(Benzyloxycarbonyl)-2-[1'-(benzyloxycarbonylamino)-2'-methylpropyl]-5(4)-(phthalimidomethyl)-1H-imidazol (53)



Summenformel: $C_{32}H_{30}N_4O_6$
Molmasse: 566.60

Ansatz:

	M [g mol^{-1}]	ρ_{20} [g cm^{-3}]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Ketoamid 48	585.60		11.71		20.0
<i>o/p</i>-Xylol		0.861		300	
Trifluoressigsäure	114.02	1.535	6.841	4.5	60.0
Ammoniaklösung in Methanol (7M)	17.03			6.0	42.0

Synthesebeschreibung:

Das Ketoamid **48** wird in einem Rundkolben vorgelegt, in *o/p*-Xylol suspendiert und es wird Trifluoressigsäure und erst dann die Ammoniaklösung zugegeben. Der Kolben wird mit einem Dean-Stark-Aufsatz und mit einem Rückflusskühler zusammengebaut und das Gerät wird mit Argon-Schutzgas geflutet. Das Gemisch wird innerhalb von 30 Minuten auf Siedetemperatur (Ölbadtemperatur: 175 °C) geheizt und weitere 12 Stunden lang unter intensivem Rückfluss gerührt. In den ersten 4 Stunden wird im 30-Minuten-Takt (insgesamt 8mal) jeweils 10-13 ml (insgesamt etwa 80-100 ml) Flüssigkeit aus dem Aufsatz entleert.

Zur Aufarbeitung wird das Gemisch abkühlen gelassen und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wird direkt durch Säulenchromatographie aufgereinigt (ca. 100 g Kieselgel, d = 25 mm x l = 425 mm; Eluent: DCM-EtOAc-MeOH 75:25:0 75:25:3).

Habitus: weißes Pulver; Ausbeute: 3.900 g (6.9 mmol), 34.4% d. Th.

DC: R_F = 0.45-0.55 (SiO₂, DCM-EtOAc 75:25); R_F = 0.56-0.64 (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:1); R_F = 0.68-0.76 (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:3); R_F = 0.78-0.84 (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:10); Detektion: UV-Licht, Molybdatphosphorsäurelösung

¹H-NMR (500 MHz, MeOH-d₄), δ [ppm]: 7.82 (dd, 2H, J_1 = 5.5 Hz, J_2 = 3.0 Hz, PhtN **CH-2,5**), 7.76 (dd, 2H, J_1 = 5.5 Hz, J_2 = 3.0 Hz, PhtN **CH-3,4**), 7.43 (d, 1H, J = 7.1 Hz, Ar **CH**), 7.34-7.26 (m, 8H, Ar **CH**), 5.32 (s, 2H, Bn **CH₂**), 5.08 (s, 2H, PhtN**CH₂**), 5.04 (d, 1H, J = 12.5 Hz, Z **CH₂**), 4.99 (d, 1H, J = 12.5 Hz, Z **CH₂**), 4.47 (d, 1H, J = 8.0 Hz, Val α -**CH**), 2.03-1.96 (m, 1H, Val β -**CH**), 0.89 (d, 3H, J = 6.7 Hz, Val **CH₃**), 0.74 (d, 3H, J = 6.7 Hz, Val **CH₃**)

¹³C-NMR (125 MHz, MeOH-d₄), δ [ppm]: 169.4 (q, 2x PhtN **CO**), 161.2 (q, **CO₂Bn**), 158.3 (q, Z **CO**), 152.5 (q, Imidazol **C-2**), 144.7 (q, Imidazol **C-5**), 138.1 (q, Z **C-1**), 137.5 (q, Bn **C-1**), 135.6 (q, Imidazol **C-4**), 135.4 (t, PhtN **CH-3,4**), 133.5 (q, PhtN **C-1,6**), 129.62 (t, Bn **CH-2,6**), 129.49 (t, Bn **CH-4**), 129.46 (t, Z **CH-2,6**), 129.34 (t, Z **CH-4**), 129.02 (t, Bn **CH-3,5**), 128.81 (t, Z **CH-3,5**), 124.2 (t, PhtN **CH-2,5**), 67.8 (s, Z **CH₂**), 67.5 (s, Bn **CH₂**), 56.6 (t, Val α -**CH**), 36.4 (s, PhtN**CH₂**), 34.2 (t, Val β -**CH**), 19.6 (p, Val **CH₃**), 19.0 (p, Val **CH₃**)

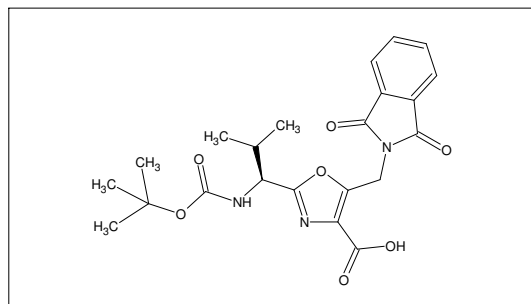
HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 567.2255 (+1.7) [M+H]⁺, 589.2075 (+1.7) [M+Na]⁺, 599.2521 (+2.1) [M+H+MeOH]⁺, 621.2341 (+2.1) [M+Na+MeOH]⁺

IR (KBr), ν [cm⁻¹]: 3317, 3064, 3033, 2963, 1773, 1718, 1615, 1569, 1519, 1455, 1425, 1396, 1347, 1278, 1237, 1189, 1116, 1087, 1027, 949, 913, 851, 737, 714, 697

UV/VIS (MeOH, c = 0.0107 mg/ml), λ_{max} [nm] (log ϵ): 216 (4.642), 231 (Sch., 4.330), 239 (4.288), 248 (Sch., 4.165), 291 (3.342)

Präparativer Teil

(1'S)-2-[1'-(tert-butoxycarbonylamino)-2'-methylpropyl]-5-(phthalimidomethyl)oxazol-4-carbonsäure (50)



Summenformel: $C_{22}H_{25}N_3O_7$
Molmasse: 443.45

Ansatz:

	M [g·mol ⁻¹]	ρ_{20} [g·cm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Oxazolester 49	533.57		5.336		10.0
Methanol		0.79		100	
Pd(OH)₂-Katalysator auf Aktivkohle (20% Pd)			0.100		

Synthesebeschreibung:

Der Oxazolester **49** wird in Methanol gelöst und der Katalysator wird vorsichtig zugegeben. Anschließend wird das Gemisch 3-6 Stunden lang bei Raumtemperatur unter Wasserstoff-Atmosphäre unter normalem Druck gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch durch ein Celite-Bett abfiltriert und das Filtrat wird im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

Habitus: weißes Pulver; Ausbeute: 4.343 g (9.8 mmol), 97.9% d. Th.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 8.85 (br s, 1H, CO₂H), 7.88 (dd, 2H, J₁ = 5.4 Hz, J₂ = 3.1 Hz, PhtN CH-2,5), 7.75 (dd, 2H, J₁ = 5.4 Hz, J₂ = 3.1 Hz, PhtN CH-3,4), 5.96 (br d, 1H, J = 9.4 Hz, Boc NH), 5.29 (s, 1H, PhtNCH₂), 5.28 (s, 1H, PhtNCH₂), 4.71 (dd, 1H, J₁ = 9.4 Hz, J₂ = 6.3 Hz, Val α -CH), 2.16-2.06 (m, 1H, Val β -CH), 1.38 (s, 9H, Boc CH₃), 0.88 (t, 3H, J = 6.9 Hz, Val CH₃), 0.86 (t, 3H, J = 6.9 Hz, Val CH₃)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 167.1 (q, 2x PhtN CO), 164.4 (q, Oxazol C-2), 163.6 (q, CO₂H), 155.6 (q, Boc CO), 152.8 (q, Oxazol C-5), 134.3 (t, PhtN CH-3,4), 131.8 (q, PhtN C-1,6), 128.3 (q, Oxazol C-4), 123.7 (t, PhtN CH-2,5), 79.9 (q, Boc C(CH₃)₃), 54.2 (t, Val α -CH), 32.93 (s, PhtNCH₂), 32.82 (t, Val β -CH), 28.2 (p, Boc CH₃), 18.6 (p, Val CH₃), 18.0 (p, Val CH₃)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 444.1773 (+0.8) [M+H]⁺

HRMS (ESI-negativ), m/z (Δ mmu): 442.1594 (-2.6) [M-H]⁻, 885.3272 (-4.0) [2M-H]⁻

Elementaranalyse: Berechnet (%): C 59.59 H 5.68 N 9.48

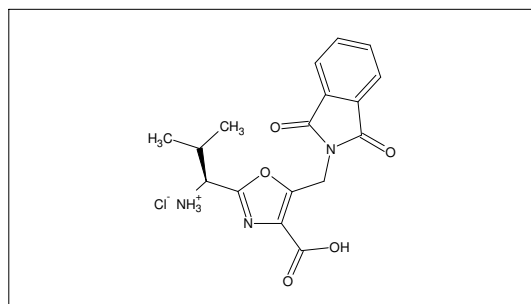
Gefunden (%): C 59.23 H 5.70 N 9.29

IR (KBr), ν [cm⁻¹]: 3387, 2973, 2935, 1776, 1726, 1617, 1514, 1468, 1420, 1393, 1368, 1307, 1247, 1171, 1116, 1070, 1015, 941, 715, 530

UV/VIS (DCM, c = 0.072 mg/ml), λ_{\max} [nm] (log ϵ): 240 (4.259), 296 (3.22)

Präparativer Teil

(1'S)-2-(1'-Amino-2'-methylpropyl)-5-(phthalimidomethyl)oxazol-4-carbonsäurehydrochlorid (20*HCl)



Summenformel: $C_{17}H_{18}ClN_3O_5$
Molmasse: 379.80

Darstellung aus **50**:

	M [g·mol ⁻¹]	ρ_{20} [g·cm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Oxazolcarbonsäure 50	443.45		4.434		10.0
Dichlormethan		1.336		40	
HCl/Ethylacetat-Lösung (15 %, 4 M)		0.92		20	80.0

Synthesebeschreibung:

Die Oxazolcarbonsäure **50** wird in Dichlormethan gelöst und eine gesättigte Lösung von HCl in EtOAc wird zugegeben. Die Mischung wird 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann im Vakuum eingedampft und getrocknet (< 1 mbar, 60°C, 4 Stunden). Der Feststoff wird unter Argon-Schutzgas gelagert.

Habitus: weißes Pulver; Ausbeute: 3.727 g (9.8 mmol), 98.1% d. Th.

Darstellung aus **51**:

	M [g·mol ⁻¹]	ρ_{20} [g·cm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Oxazolester 51	567.59		5.676		10.0
Methanol		0.79		175	
2M wässr. HCl-Lösung				25	50.0
Palladiumkatalysator auf Aktivkohle (5% Pd)			0.100		

Synthesebeschreibung:

Der Oxazolester **51** wird in Methanol gelöst und mit wässr. Salzsäure angesäuert. Katalysator wird zugegeben und das Gemisch wird 3-6 Stunden lang bei Raumtemperatur unter Wasserstoff-Atmosphäre unter normalem Druck gerührt. Nach Komplettieren wird der Katalysator abfiltriert, das Filtrat wird unter Vakuum eingedampft. Der Feststoff wird im Feinvakuum getrocknet (< 1 mbar, 60°C, 4 Stunden) und unter Argon-Schutzgas gelagert.

Habitus: weißes Pulver; Ausbeute: 3.773 g (9.9 mmol), 99.3% d. Th.

¹H-NMR (500 MHz, MeOH-d₄), δ [ppm]: 7.92-7.88 (m, 2H, PhtN **CH**-2,5), 7.87-7.83 (m, 2H, PhtN **CH**-3,4), 5.30 (s, 2H, *PhtNCH*₂), 4.41 (d, 1H, J = 6.4 Hz, Val α -**CH**), 2.35-2.25 (m, 1H, Val β -**CH**), 1.04 (d, 3H, J = 6.8 Hz, Val **CH**₃), 0.93 (d, 3H, J = 6.8 Hz, Val **CH**₃)

¹³C-NMR (125 MHz, MeOH-d₄), δ [ppm]: 168.7 (q, 2x PhtN **CO**), 163.8 (q, **CO**₂H), 159.8 (q, Oxazol **C**-2), 155.0 (q, Oxazol **C**-5), 135.8 (t, PhtN **CH**-3,4), 133.2 (q, PhtN **C**-1,6), 130.8 (q, Oxazol **C**-4), 124.5 (t, PhtN **CH**-2,5), 55.1 (t, Val α -**CH**), 34.0 (s, *PhtNCH*₂), 32.5 (t, Val β -**CH**), 18.8 (p, Val **CH**₃), 17.9 (p, Val **CH**₃)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 344.1269 (-2.8) [$C_{17}H_{18}N_3O_5$]⁺, 687.2438 (+2.9) [$C_{34}H_{35}N_6O_{10}$]⁺

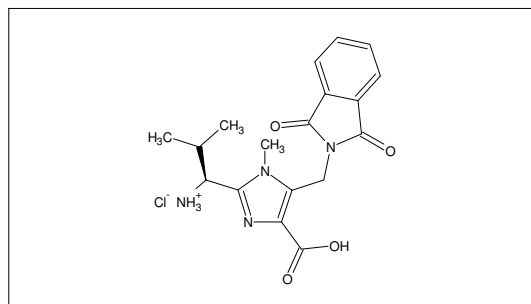
HRMS (ESI-negativ), m/z (Δ mmu): 342.1067 (-2.8) [$C_{17}H_{16}N_3O_5$]⁻, 685.2203 (-6.1) [$C_{34}H_{33}N_6O_{10}$]⁻

IR (KBr), ν [cm⁻¹]: 3420, 2967, 1775, 1718, 1613, 1511, 1468, 1421, 1394, 1245, 1190, 1118, 1068, 941, 828, 793, 715, 648, 607, 531

UV/VIS (MeOH, c = 0.060 mg/ml), λ_{\max} [nm] (log ϵ): 220 (4.63), 240 (4.18), 290 (4.29)

Präparativer Teil

(1'S)-2-(1'-Amino-2'-methylpropyl)-1-methyl-5-(phthalimidomethyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure-hydrochlorid (21*HCl)



Summenformel: $C_{18}H_{21}ClN_4O_4$
 Molmasse: 392.84

Ansatz:

	M [g mol^{-1}]	ρ_{20} [g cm^{-3}]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Imidazolester 55	580.63		5.806		10.0
Methanol		0.79		175	
2M wässr. HCl-Lösung				25	50.0
Palladiumkatalysator auf Aktivkohle (5%Pd)			0.100		

Synthesebeschreibung:

Der Imidazolester **55** wird in Methanol gelöst, dann werden die Salzsäurelösung und der Katalysator vorsichtig zugegeben. Das Gemisch wird 8 Stunden lang bei Raumtemperatur unter Wasserstoff-Atmosphäre und unter normalem Druck gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch durch ein Celite-Bett abfiltriert und das Filtrat wird im Vakuum eingedampft. Auf den Rückstand wird Diethylether (100 ml) gegeben und die entstandene Suspension wird durch eine Glasfritte (G3) abfiltriert. Das feste Produkt wird getrocknet, pulverisiert und ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

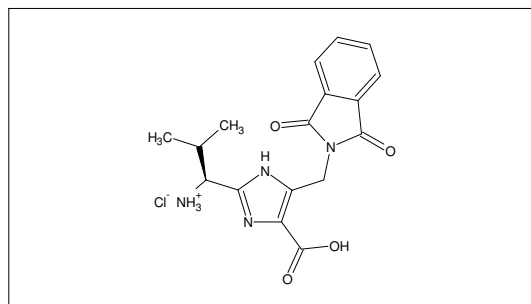
Habitus: weißes Pulver; Ausbeute: 3.901 g (9.9 mmol), 99.3% d. Th.

1H -NMR (500 MHz, MeOH- d_4), δ [ppm]: 7.86-7.84 (m, 2H, PhtN **CH-2,5**), 7.82-7.81 (m, 2H, PhtN **CH-3,4**), 5.37 (d, 1H, J = 15.8 Hz, *PhtNCH₂*), 5.22 (d, 1H, J = 15.8 Hz, *PhtNCH₂*), 4.79 (d, 1H, J = 9.5 Hz, Val α -**CH**), 4.02 (s, 3H, *NCH₃*); 2.62-2.54 (m, 1H, Val β -**CH**), 1.24 (d, 3H, J = 6.7 Hz, Val **CH₃**), 0.95 (d, 3H, J = 6.7 Hz, Val **CH₃**)

^{13}C -NMR (125 MHz, MeOH- d_4), δ [ppm]: 168.9 (q, 2x PhtN **CO**), 161.5 (q, **CO₂H**), 145.0 (q, Imidazol **C-2**), 135.8 (q, Imidazol **C-5**), 135.7 (t, PhtN **CH-3,4**), 133.1 (q, PhtN **C-1,6**), 127.9 (q, Imidazol **C-4**), 124.5 (t, PhtN **CH-2,5**), 52.9 (t, Val α -**CH**), 34.1 (p, *NCH₃*), 33.5 (t, Val β -**CH**), 32.3 (s, *PhtNCH₂*), 19.1 (p, Val **CH₃**), 18.8 (p, Val **CH₃**)

Präparativer Teil

(1'S)-2-(1'-Amino-2'-methylpropyl)-5(4)-(phthalimidomethyl)-1H-imidazol-4(5)-carbonsäure-hydrochlorid (**22*HCl**)



Summenformel: $C_{17}H_{19}ClN_4O_4$
Molmasse: 378.81

Ansatz:

	M [g·mol ⁻¹]	ρ_{20} [g·cm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Imidazolester 53	566.60		5.666		10.0
Methanol		0.79		175	
2M wässr. HCl-Lösung				25	50.0
Palladiumkatalysator auf Aktivkohle (5% Pd)			0.100		

Synthesebeschreibung:

Der Imidazolester **53** wird in Methanol gelöst, dann werden die Salzsäurelösung und der Katalysator zugegeben. Das Gemisch wird 8 Stunden lang bei Raumtemperatur unter Wasserstoff-Atmosphäre unter normalem Druck gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch durch ein Celite-Bett abfiltriert, das Filtrat wird eingedampft und im Feinvakuum getrocknet (< 1 mbar, 60°C, 2 Stunden). Dem Überrest wird Diethylether (100 ml) gegeben und die entstandene Suspension wird durch eine Glasfritte (G3) abfiltriert, getrocknet und pulverisiert.

Habitus: leicht gelbes Pulver; Ausbeute: 3.732 g (9.9 mmol), 98.5% d. Th.

¹H-NMR (500 MHz, MeOH-d₄), δ [ppm]: 7.90-7.88 (m, 2H, PhtN **CH-2,5**), 7.84-7.83 (m, 2H, PhtN **CH-3,4**), 5.22 (s, 2H, *PhtNCH*₂), 4.31 (d, 1H, J = 8.5 Hz, Val α -**CH**), 2.44-2.36 (m, 1H, Val β -**CH**), 1.10 (d, 3H, J = 6.7 Hz, Val **CH**₃), 0.90 (d, 3H, J = 6.7 Hz, Val **CH**₃)

¹³C-NMR (125 MHz, MeOH-d₄), δ [ppm]: 169.3 (q, 2x PhtN **CO**), 161.5 (q, **CO**₂H), 144.9 (q, Imidazol **C-2**), 143.8 (q, Imidazol **C-5**), 139.3 (q, Imidazol **C-4**), 135.6 (t, PhtN **CH-3,4**), 133.5 (q, PhtN **C-1,6**), 124.4 (t, PhtN **CH-2,5**), 54.7 (t, Val α -**CH**), 34.6 (s, *PhtNCH*₂), 33.1 (t, Val β -**CH**), 19.1 (p, Val **CH**₃), 18.7 (p, Val **CH**₃)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 343.1492 (+9.1) [$C_{17}H_{18}N_4O_4+H$]⁺, 365.1307 (+8.7) [$C_{17}H_{18}N_4O_4+Na$]⁺,

HRMS (ESI-negativ), m/z (Δ mmu): 341.1267 (+1.2) [$C_{17}H_{18}N_4O_4-H$]⁻

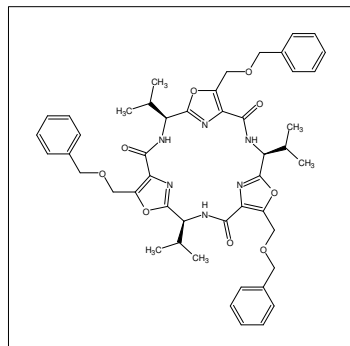
IR (KBr), ν [cm⁻¹]: 3420, 2969, 1770, 1617, 1538, 1469, 1423, 1395, 1307, 1213, 1191, 1110, 1034, 944, 797, 716

UV/VIS (MeOH, c = 0.0113 mg/ml), λ_{\max} [nm] (log ϵ): 220 (4.481), 231 (Sch., 4.306), 238 (Sch., 4.215), 292 (3.134)

Präparativer Teil

6.3. Synthese der Pseudopeptid-Plattformen

(4S,11S,18S)-Tris(1-methylethyl)-7,14,21-tris[(benzyloxy)methyl]-2,9,16-trioxo-3,10,17,22,23,24-hexaaza-6,13,20-trioxatetracyclo[17.2.1.1^{5,8}.1^{12,15}]tetracos-1(21),5(23),7,12(24),14,19(22)-hexaen (56a)



Summenformel:

$C_{48}H_{54}N_6O_9$

Molmasse:

858.98

Ansatz:

	M [g mol^{-1}]	ρ_{20} [g cm^{-3}]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Monomer 17*HCl	340.80		1.704		5.0
N,N-Dimethylformamid		0.949		125	
PyBOP	520.40		3.903		7.5
Diisopropylethylamin	129.25	0.755	4.201		32.5

Synthesebeschreibung:

Die entschützte Monomereinheit **17*HCl** wird in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (100 ml) gelöst und die Lösung wird unter Rühren unter Argon-Schutzgas auf 0°C abgekühlt. PyBOP wird als Feststoff zur Reaktionsmischung zugegeben, dann wird eine Lösung von Diisopropylethylamin in N,N-Dimethylformamid (25 ml) in zwei bis fünf Minuten zugetropft. Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und sie wird weitere 72 Stunden gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt und der braune, ölige Rückstand darin getrocknet (10 mbar, 60°C, 2 Stunden). Der Rest wird in Ethylacetat (500 ml) aufgenommen, dann mit Wasser (2x je 50 ml), 2M wässr. Salzsäure (2x je 50 ml), Wasser (1x 50 ml), ges. Natriumbicarbonatlösung (1x 50 ml) und ges. Natriumchloridlösung (1x 50 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie aufgereinigt, während das cyclische Trimer vom cyclischen Tetramer getrennt wird (ca. 50 g Kieselgel, d = 20 mm x l = 350 mm; Eluent: PE-EtOAc 80:20 70:30).

Habitus: Farbloser Feststoff; Ausbeute: 0.560 g (0.65 mmol), 39.1% d. Th.

DC: R_F = 0.34-0.37 (SiO₂, NH-EtOAc 70:30); R_F = 0.53-0.58 (SiO₂, NH-EtOAc 60:40); R_F = 0.73-0.76 (SiO₂, NH-EtOAc 50:50); R_F = 0.83-0.86 (SiO₂, DCM-EtOAc 75:25); Detektion: UV-Licht

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 8.24 (d, 1H, J = 7.9 Hz, Amid NH), 7.34-7.29 (m, 4H, Ph CH-2,3,5,6), 7.27-7.24 (m, 1H, Ph CH-4), 5.14 (dd, 1H, J₁ = 7.9 Hz, J₂ = 4.8 Hz, Val α -CH), 4.98 (s, 2H, CH₂OBn), 4.60 (s, 2H, PhCH₂O), 2.42-2.33 (m, 1H, Val β -CH), 1.09 (d, 3H, J = 6.9 Hz, Val CH₃), 1.05 (d, 3H, J = 6.9 Hz, Val CH₃)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 162.5 (q, Oxazol C-2), 160.0 (q, CONH), 152.1 (q, Oxazol C-5), 137.5 (q, Ph C-1), 131.1 (q, Oxazol C-4), 128.3 (t, Ph CH-2,6), 127.8 (t, Ph CH-3,5), 127.7 (t, Ph CH-4), 72.9 (s, PhCH₂O), 61.3 (s, CH₂OBn), 53.1 (t, Val α -CH), 33.6 (t, Val β -CH), 18.43 (p, Val CH₃), 18.27 (p, Val CH₃)

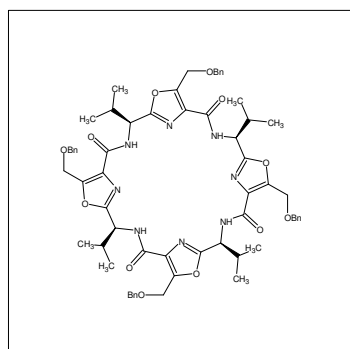
HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 859.4127 (+10.2) [M+H]⁺, 881.3942 (+9.8) [M+Na]⁺, 1740.7993 [2M+Na]⁺

HRMS (ESI-negativ), m/z (Δ mmu): 857.3863 (-1.7) [M-H]⁻

UV/VIS (MeOH, c = 0.0083 mg/ml), λ_{max} [nm] (log ϵ): 210 (4.821), 228 (Sch., 4.675), 284 (3.364)

Präparativer Teil

(4*S*,11*S*,18*S*,25*S*)-Tetrakis(1-methylethyl)-7,14,21,28-tetrakis[(benzyloxy)methyl]-2,9,16,23-tetraoxo-3,10,17,24,29,30,31,32-octaaza-6,13,20,27-tetraoxapentacyclo[26.2.1.1^{5,8}.1^{12,15}.1^{19,22}]dotriaconta-1(28),5(30),7,12(31),14,19(32),21,26(29)-octaen (56b)



Summenformel: $C_{64}H_{72}N_8O_{12}$
Molmasse: 1145.30

Ansatz und Synthesebeschreibung: Siehe **56a**

Habitus: Farbloser Feststoff; Ausbeute: 0.179 g (0.16 mmol), 12.5% d. Th.

DC: $R_F = 0.29-0.33$ (SiO_2 , NH-EtOAc 70:30); $R_F = 0.45-0.50$ (SiO_2 , NH-EtOAc 60:40); $R_F = 0.66-0.70$ (SiO_2 , NH-EtOAc 50:50); Detektion: UV-Licht

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 7.31 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz, Amid **NH**), 7.27-7.23 (m, 4H, Ph **CH**-2,3,5,6), 7.22-7.18 (m, 1H, Ph **CH**-4), 5.20 (dd, 1H, $J_1 = 9.7$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, Val α -**CH**), 4.94 (d, 1H, $J = 13.1$ Hz, **CH**₂OBn), 4.83 (s, 2H, $J = 13.1$ Hz, **CH**₂OBn), 4.54 (s, 2H, Ph**CH**₂O), 2.38-2.28 (m, 1H, Val β -**CH**), 1.04 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, Val **CH**₃), 0.97 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, Val **CH**₃)

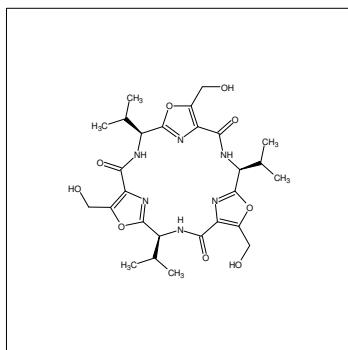
^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 162.4 (q, Oxazol **C**-2), 160.2 (q, **CONH**), 152.1 (q, Oxazol **C**-5), 137.5 (q, Ph **C**-1), 131.1 (q, Oxazol **C**-4), 128.3 (t, Ph **CH**-2,6), 127.84 (t, Ph **CH**-3,5), 127.76 (t, Ph **CH**-4), 73.1 (s, Ph**CH**₂O), 61.4 (s, **CH**₂OBn), 51.4 (t, Val α -**CH**), 32.5 (t, Val β -**CH**), 19.1 (p, Val **CH**₃), 18.4 (p, Val **CH**₃)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 1145.5465 (+12.3) $[M+H]^+$, 1167.5359 (+19.7) $[M+Na]^+$, 595.2619 $[M+2Na]^{2+}$

HRMS (ESI-negativ), m/z (Δ mmu): 1143.5110 (-8.7) $[M-H]^-$

Präparativer Teil

(4S,11S,18S)-Tris(1-methylethyl)-7,14,21-tris(hydroxymethyl)-2,9,16-trioxo-3,10,17,22,23,24-hexaaza-6,13,20-trioxatetracyclo[17.2.1.1^{5,8}.1^{12,15}]tetracos-1(21),5(23),7,12(24),14,19(22)-hexaen (1a)



Summenformel: $C_{27}H_{36}N_6O_9$
Molmasse: 588.61

Ansatz:

	M [g mol ⁻¹]	ρ_{20} [g cm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Oxazolplattform 56a	858.98		0.172		0.2
Dichlormethan		1.336		200	
Palladiumkatalysator auf Aktivkohle (10%)			0.300		

Synthesebeschreibung:

Die Trisbenzyloxymethylplattform **56a** wird in Dichlormethan gelöst und der Palladiumkatalysator wird vorsichtig zugegeben. Das Gemisch wird 60 Minuten lang bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre unter Normaldruck gerührt.

Nach vollständigem Umsatz (Kontrolle mit ESI-MS) wird der Katalysator abfiltriert das Filtrat wird im Vakuum eingedampft. Das Produkt bedarf in der Regel keine weitere Aufreinigung, ansonsten wird säulenchromatographisch aufgereinigt (ca. 50 g Kieselgel, d = 20 mm x l = 350 mm; Eluent: DCM-EtOAc-MeOH 75:25:0 75:25:7).

Habitus: weißes Pulver; Ausbeute: 0.117 g (0.200 mmol), 99.7% d. Th.

DC: $R_F < 0.05$ (SiO₂, DCM-Ethylacetat 75:25); $R_F = 0.16-0.19$ (SiO₂, DCM-Ethylacetat-MeOH 75:25:3); $R_F = 0.31-0.33$ (SiO₂, DCM-Ethylacetat-MeOH 75:25:5); Detektion: UV-Licht

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 8.26 (d, 1H, J = 7.8 Hz, Amid NH), 5.38 (br s, 1H, CH₂OH), 5.07 (dd, 1H, J₁ = 7.7 Hz, J₂ = 4.8 Hz, Val α -CH), 4.87 (d, 1H, J = 15.6 Hz, CH₂OH), 4.84 (d, 1H, J = 15.6 Hz, CH₂OH), 2.40-2.31 (m, 1H, Val β -CH), 1.06 (d, 3H, J = 6.8 Hz, Val CH₃), 1.02 (d, 3H, J = 6.8 Hz, Val CH₃)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 161.3 (q, Oxazol C-2), 160.9 (q, CONH), 156.7 (q, Oxazol C-5), 130.0 (q, Oxazol C-4), 56.1 (s, CH₂OH), 53.3 (t, Val α -CH), 33.4 (t, Val β -CH), 18.3 (p, 2x Val CH₃)

HRMS (FAB-positiv, NBA-Matrix), m/z (Δ mmu): 589.2591 (-3.1) [M+H]⁺, 611.2432 (-1.0) [M+Na]⁺

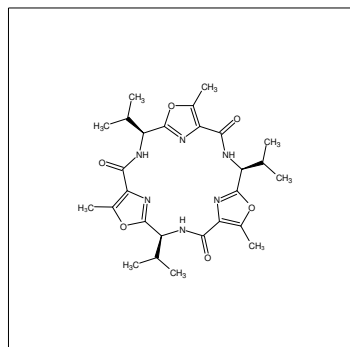
HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 589.2686 (+6.9) [M+H]⁺, 611.2504 (+6.8) [M+Na]⁺, 1199.5126 [2M+Na]⁺

IR (KBr), ν [cm⁻¹]: 3389, 2966, 2934, 2876, 2513, 1664, 1635, 1577, 1526, 1449, 1392, 1373, 1193, 1139, 1115, 1031, 967, 899, 782, 615, 473

UV/VIS (DCM, c = 0.063 mg/ml), λ_{\max} [nm] (log ϵ): 222 (4.63)

Präparativer Teil

(4S,11S,18S)-Tris(1-methylethyl)-7,14,21-trimethyl-2,9,16-trioxo-3,10,17,22,23,24-hexaaza-6,13,20-trioxatetracyclo[17.2.1.1^{5,8}.1^{12,15}]tetracos-1(21),5(23),7,12(24),14,19(22)-hexaen (58)



Summenformel: $C_{27}H_{36}N_6O_6$
Molmasse: 540.61

Ansatz:

	M [$g\,mol^{-1}$]	ρ_{20} [$g\,cm^{-3}$]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Oxazolplattform 56a	858.98		0.017		0.02
Methanol		1.336		45	
Tetrahydrofuran		0.889		5	
Palladiumhydroxid auf Aktivkohle (20%)			0.050		

Synthesebeschreibung:

Die Trisbenzyloxymethylplattform **56a** wird in einer Methanol-THF-Mischung gelöst und der Palladiumhydroxidkatalysator wird zugegeben. Das Gemisch wird 6 Stunden lang bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre auf Normaldruck gerührt.

Nach vollständigem Umsatz (Kontrolle mit DC oder ESI-MS) wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat wird im Vakuum eingedampft und getrocknet.

Habitus: weißes Pulver; Ausbeute: 0.010 g (0.019 mmol), 95.1% d. Th.

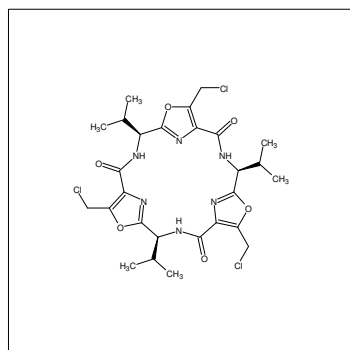
1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 8.18 (d, 1H, J = 7.7 Hz, Amid **NH**), 5.02 (dd, 1H, J_1 = 7.7 Hz, J_2 = 4.7 Hz, Val α -**CH**), 2.63 (s, 3H, **CH**₃), 2.36-2.29 (m, 1H, Val β -**CH**), 1.06 (d, 3H, J = 6.9 Hz, Val **CH**₃), 1.01 (d, 3H, J = 6.9 Hz, Val **CH**₃)

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 161.1 (q, **CONH**), 160.7 (q, Oxazol **C-2**), 153.5 (q, Oxazol **C-5**), 128.5 (q, Oxazol **C-4**), 52.9 (t, Val α -**CH**), 33.5 (t, Val β -**CH**), 18.34 (p, Val **CH**₃), 18.32 (p, Val **CH**₃), 11.6 (p, **CH**₃)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 541.2862 (+9.3) $[M+H]^+$, 563.2762 (+17.3) $[M+Na]^+$

Präparativer Teil

(4*S*,11*S*,18*S*)-Tris(1-methylethyl)-7,14,21-tris(chlormethyl)-2,9,16-trioxo-3,10,17,22,23,24-hexaaza-6,13,20-trioxatetracyclo[17.2.1.1^{5,8}.1^{12,15}]tetracosa-1(21),5(23),7,12(24),14,19(22)-hexaen (2a)



Summenformel: $C_{27}H_{33}Cl_3N_6O_6$
 Molmasse: 643.95

Ansatz:

	M [$g\,mol^{-1}$]	ρ_{20} [$g\,cm^{-3}$]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Oxazolplattform 1a	588.61		0.059		0.10
Chloroform				10	
Thionylchlorid	118.97	1.635	0.119	0.07	1.0

Synthesebeschreibung:

Die Plattform **1a** wird in Chloroform gelöst und Thionylchlorid wird zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 60 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt, dann im Vakuum eingedampft und getrocknet. Das Produkt wird unter Argon-Schutzgas gelagert.

Habitus: weißer Feststoff; Ausbeute: 0.064 g (0.100 mmol), 99.9% d. Th.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 8.20 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, Amid **NH**), 5.12 (dd, 1H, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, Val α -**CH**), 5.04 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz, **CH₂Cl**), 4.96 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz, **CH₂Cl**), 2.41-2.34 (m, 1H, Val β -**CH**), 1.10 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, Val **CH₃**), 1.04 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, Val **CH₃**)

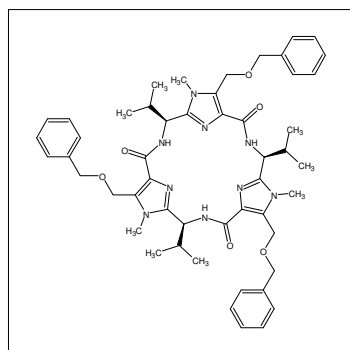
^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 162.76 (q, **CONH**), 162.72 (q, **CONH**), 159.64 (q, Oxazol **C-2**), 159.59 (q, Oxazol **C-2**), 150.7 (q, Oxazol **C-5**), 130.43 (q, Oxazol **C-4**), 130.40 (q, Oxazol **C-4**), 53.29 (t, Val α -**CH**), 53.20 (t, Val α -**CH**), 33.67 (t, Val β -**CH**), 33.56 (s, **CH₂Cl**), 18.38 (p, Val **CH₃**), 18.35 (p, Val **CH₃**)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 645.1609 (+3.3) $[M+H]^+$, 665.1434 (+1.9) $[M+Na]^+$, 1309.3000 (+7.4) $[2M+Na]^+$, 1953.4526 (+8.6) $[3M+Na]^+$

HRMS (ESI-negativ), m/z (Δ mmu): 643.1382 (-4.8) $[M-H]^-$

Präparativer Teil

(4*S*,11*S*,18*S*)-Tris(1-methylethyl)-7,14,21-tris[(benzyloxy)methyl]-6,13,20-trimethyl-2,9,16-trioxo-3,6,10,13,17,20,22,23,24-nonaazatetracyclo[17.2.1.1^{5,8}.1^{12,15}]tetracosa-1(21),5(23),7,12(24),14,19(22)-hexaen (57a)



Summenformel: $C_{51}H_{63}N_9O_6$
Molmasse: 898.10

Ansatz:

	M [gmol ⁻¹]	ρ_{20} [gcm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Monomer 18	317.38		1.587		5.0
N,N-Dimethylformamid		0.949		125	
PyBOP	520.40		3.903		7.5
Diisopropylethylamin	129.25	0.755	4.201		32.5

Synthesebeschreibung:

Die entschützte Monomereinheit **18** wird in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (100 ml) gelöst und die Lösung wird unter Argon-Schutzgas auf -10°C abgekühlt. Eine Lösung von PyBOP in N,N-Dimethylformamid (10 ml) wird innerhalb einer Minute zugetropft, dann eine Lösung von Diisopropylethylamin in N,N-Dimethylformamid (15 ml) in etwa fünf Minuten zugegeben. Man lässt die Reaktionsmischung rührend auf Raumtemperatur erwärmen und sie wird weitere 72 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit Methanol (20 ml) versetzt, 10 Minuten lang gerührt, dann im Rotationsverdampfer eingedampft und getrocknet (<10 mbar, 60-70°C, 60 Minuten). Der braune, ölige Rückstand wird in Ethylacetat (500 ml) aufgenommen, dann mit Wasser (2x je 50 ml), 2M wässr. Salzsäure (2x je 50 ml), Wasser (1x 50 ml), ges. Natriumbicarbonatlösung (1x 50 ml) und ges. Natriumchloridlösung (1x 50 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (ca. 150 g Kieselgel, d = 35 mm x h = 260 mm, Eluent: DCM EtOAc-MeOH 75:25:0 75:25:5) aufgereinigt. Um das Cyclohexapeptid vom Cyclooctapeptid vollständig zu trennen, wird eine zweite Säulenchromatographie benötigt (ca. 150 g Kieselgel, d = 35 mm x h = 260 mm, Eluent: NH-EtOAc 30:70 0:100).

Habitus: Farbloser Feststoff; Ausbeute: 0.319 g (0.355 mmol), 21.3% d. Th.

DC: R_F = 0.25-0.30 (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:1); R_F = 0.30-0.35 (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:3); R_F = 0.58-0.65 (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:5); R_F = 0.18-0.27 (SiO₂, NH-EtOAc 75:25); R_F = 0.45-0.61 (SiO₂, EtOAc); Detektion: UV-Licht

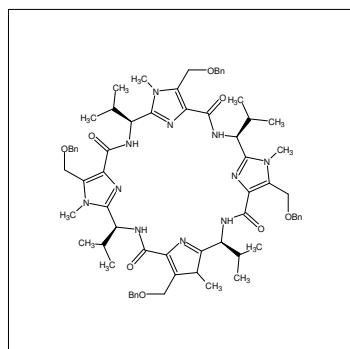
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 8.52 (d, 1H, J = 9.3 Hz, Amid NH), 7.29-7.20 (m, 5H, Ph CH-2,3,4,5,6), 5.17 (dd, J₁ = 9.3 Hz, J₂ = 5.7 Hz, Val α -CH), 5.12 (d, 1H, J = 12.8 Hz, CH₂OBn), 5.04 (d, 1H, J = 12.8 Hz, CH₂OBn), 4.52 (d, 1H, J = 11.4 Hz, PhCH₂O), 4.48 (d, 1H, J = 11.4 Hz, PhCH₂O), 3.63 (s, 3H, NCH₃), 2.17-2.08 (m, 1H, Val β -CH), 1.07 (d, 3H, J = 6.8 Hz, Val CH₃), 1.05 (d, 3H, J = 6.8 Hz, Val CH₃)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 162.5 (q, CONH), 148.2 (q, Imidazol C-2), 138.0 (q, Ph C-1), 131.9 (q, Imidazol C-5), 131.2 (q, Imidazol C-4), 128.22 (t, Ph CH-2,6), 127.81 (t, Ph CH-3,5), 127.57 (t, Ph CH-4), 72.0 (s, PhCH₂O), 60.6 (s, CH₂OBn), 49.4 (t, Val α -CH), 34.7 (t, Val β -CH), 30.8 (p, NCH₃), 19.5 (p, Val CH₃), 17.7 (p, Val CH₃)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 898.5101 (+13.1) [M+H]⁺, 920.4916 (+12.2) [M+Na]⁺, 1818.9917 [2M+Na]⁺

Präparativer Teil

(4*S*,11*S*,18*S*,25*S*)-Tetrakis(1-methylethyl)-7,14,21,28-tetrakis[(benzyloxy)methyl]-6,13,20,27-tetramethyl-2,9,16,23-tetraoxo-3,6,10,13,17,20,24,27,29,30,31,32-dodecaazapentacyclo[26.2.1.1^{5,8}.1^{12,15}.1^{19,22}]dotriaconta-1(28),5(30),7,12(31),14,19(32),21,26(29)-octaen (57b)



Summenformel:

C₆₈H₈₄N₁₂O₈

Molmasse:

1197.47

Ansatz und Synthesebeschreibung: Siehe **57a**

Habitus: Farbloser Feststoff; Ausbeute: 0.128 g (0.107 mmol), 8.5% d. Th.

DC: R_F = 0.25-0.30 (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:1); R_F = 0.30-0.35 (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:3); R_F = 0.58-0.65 (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:5); R_F = 0.38-0.45 (SiO₂, NH-EtOAc 75:25); R_F = 0.67-0.73 (SiO₂, EtOAc); Detektion: UV-Licht

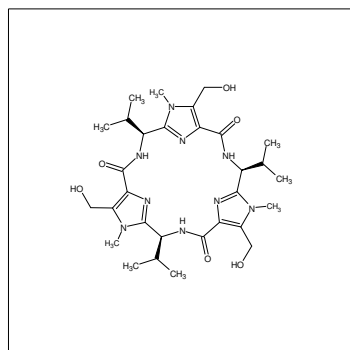
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 7.62 (d, 1H, J = 9.4 Hz, Amid **NH**), 7.24-7.19 (m, 5H, Ph **CH**-2,3,4,5,6), 5.08 (d, 1H, J = 12.6 Hz, **CH**₂O**Bn**), 4.94 (t, 1H, J = 9.4 Hz, Val α-**CH**), 4.89 (d, 1H, J = 12.6 Hz, **CH**₂O**Bn**), 4.48 (d, 1H, J = 11.6 Hz, Ph**CH**₂O), 4.45 (d, 1H, J = 11.6 Hz, Ph**CH**₂O), 3.73 (s, 3H, **NCH**₃), 2.50-2.40 (m, 1H, Val β-**CH**), 1.11 (d, 3H, J = 6.7 Hz, Val **CH**₃), 0.87 (d, 3H, J = 6.7 Hz, Val **CH**₃)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 162.9 (q, **CONH**), 148.5 (q, Imidazol **C**-2), 138.0 (q, Ph **C**-1), 131.8 (q, Imidazol **C**-4), 131.2 (q, Imidazol **C**-5), 128.28 (t, Ph **CH**-2,6), 127.92 (t, Ph **CH**-3,5), 127.67 (t, Ph **CH**-4), 72.2 (s, Ph**CH**₂O), 60.7 (s, **CH**₂O**Bn**), 49.6 (t, Val α-**CH**), 32.6 (t, Val β-**CH**), 30.9 (p, **NCH**₃), 19.8 (p, Val **CH**₃), 19.1 (p, Val **CH**₃)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 1197.6745 (+13.7) [M+H]⁺, 1219.6537 (+11.0) [2M+H]⁺, 621.3221 [M+2Na]²⁺

Präparativer Teil

(4*S*,11*S*,18*S*)-Tris(1-methylethyl)-7,14,21-tris(hydroxymethyl)-6,13,20-trimethyl-2,9,16-trioxo-3,6,10,13,17,20,22,23,24-nonaazatetracyclo[17.2.1.1^{5,8}.1^{12,15}]tetracos-1(21),5(23),7,12(24),14,19(22)-hexaen (1b)



Summenformel:
Molmasse:

C₃₀H₄₅N₉O₆
627.74

Ansatz:

	M [g mol ⁻¹]	ρ ₂₀ [g cm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Imidazolplattform 57a	898.10		0.090		0.1
Dichlormethan		1.336		100	
Palladiumkatalysator auf Aktivkohle (10%)			0.150		

Synthesebeschreibung:

Die Trisbenzyloxymethylplattform **57a** wird in Dichlormethan gelöst und der Palladiumkatalysator wird zugegeben. Das Gemisch wird 180 Minuten lang bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre unter Normaldruck gerührt.

Nach vollständigem Umsatz (kontrolliert durch ESI-MS) wird der Katalysator abfiltriert das Filtrat wird im Vakuum eingedampft. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung für die nächsten Umsetzungen verwendet.

Habitus: farbloser Feststoff; Ausbeute: 0.057 g (0.097 mmol), 96.7% d. Th.

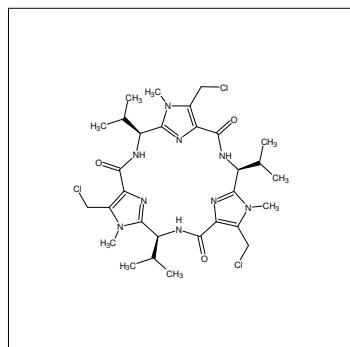
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 8.46 (d, 1H, J = 9.4 Hz, Amid **NH**), 5.66 (t, 1H, J = 6.6 Hz, **CH₂OH**), 5.06 (dd, 1H, J₁ = 9.4 Hz, J₂ = 6.1 Hz, Val α-**CH**), 4.97 (dd, 1H, J₁ = 14.4 Hz, J₂ = 7.0 Hz, **CH₂OH**), 4.67 (dd, 1H, J₁ = 14.4 Hz, J₂ = 6.1 Hz, **CH₂OH**), 3.60 (s, 3H, **NCH₃**), 2.14-2.07 (m, 1H, Val β-**CH**), 1.03 (d, 6H, J = 6.8 Hz, Val **CH₃**)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 163.4 (q, **CONH**), 147.3 (q, Imidazol **C-2**), 136.2 (q, Imidazol **C-5**), 130.6 (q, Imidazol **C-4**), 54.4 (s, **CH₂OH**), 49.7 (t, Val α-**CH**), 34.8 (t, Val β-**CH**), 30.8 (s, **NCH₃**), 19.4 (p, Val **CH₃**), 17.8 (p, Val **CH₃**)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 628.3644 (+7.8) [M+H]⁺, 650.34764 (+9.1) [M+Na]⁺, 1277.7048 [2M+Na]⁺

Präparativer Teil

(4*S*,11*S*,18*S*)-Tris(1-methylethyl)-7,14,21-tris(chlormethyl)-6,13,20-trimethyl-2,9,16-trioxo-3,6,10,13,17,20,22,23,24-nonaazatetracyclo[17.2.1.1^{5,8}.1^{12,15}]tetracosa-1(21),5(23),7,12(24),14,19(22)-hexaen (2b)



Summenformel:

C₃₀H₄₂Cl₃N₉O₃

Molmasse:

683.07

Ansatz:

	M [g·mol ⁻¹]	ρ ₂₀ [g·cm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Imidazolplattform 1b	627.74		0.063		0.1
Chloroform				10	
Thionylchlorid	118.97	1.635	0.119	0.07	1.0

Synthesebeschreibung:

Die Plattform **1b** wird in Chloroform gelöst und Thionylchlorid wird zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 60 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt, dann im Vakuum eingedampft und getrocknet. Das Produkt wird unter Argon-Schutzgas gelagert.

Habitus: farbloser Feststoff; Ausbeute: 0.068 g (0.099 mmol), 99.2% d. Th.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 8.41 (d, 1H, J = 9.1 Hz, Amid **NH**), 5.16 (d, 1H, J₁ = 12.5 Hz, **CH₂Cl**), 5.15 (dd, 1H, J₁ = 9.0 Hz, J₂ = 6.3 Hz, Val α-**CH**), 5.11 (d, 1H, J₁ = 12.5 Hz, **CH₂Cl**), 3.67 (s, 3H, **NCH₃**), 2.18-2.11 (m, 1H, Val β-**CH**), 1.06 (d, 3H, J = 6.7 Hz, Val **CH₃**), 1.05 (d, 3H, J = 6.7 Hz, Val **CH₃**)

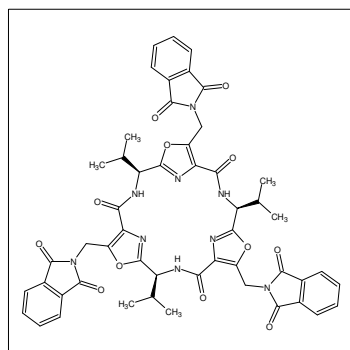
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 162.1 (q, **CONH**), 148.9 (q, Imidazol **C-2**), 131.5 (q, Imidazol **C-4**), 130.3 (q, Imidazol **C-5**), 49.7 (t, Val α-**CH**), 34.8 (t, Val β-**CH**), 33.8 (s, **CH₂Cl**), 30.7 (p, **NCH₃**), 19.5 (p, Val **CH₃**), 18.0 (p, Val **CH₃**)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 684.2553 (+2.8) [M+H]⁺, 706.2370 (+2.5) [M+Na]⁺, 1387.4893 (+6.7) [2M+Na]⁺

HRMS (ESI-negativ), m/z (Δ mmu): 682.2399 (+1.9) [M-H]⁻

Präparativer Teil

(4*S*,11*S*,18*S*)-Tris(1-methylethyl)-7,14,21-tris(phthalimidomethyl)-2,9,16-trioxo-3,10,17,22,23,24-hexaaza-6,13,20-trioxatetracyclo[17.2.1.1^{5,8}.1^{12,15}]tetracosa-1(21),5(23),7,12(24),14,19(22)-hexaen (59a)



Summenformel: $C_{51}H_{45}N_9O_{12}$
Molmasse: 975.96

Ansatz:

	M [g·mol ⁻¹]	ρ_{20} [g·cm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Monomer 20*HCl	379.80		1.899		5.0
N,N-Dimethylformamid		0.95		125	
PyBOP	520.40		3.903		7.5
Diisopropylethylamin	129.25	0.755	4.201		32.5

Synthesebeschreibung:

Die entschützte Monomereinheit **20*HCl** wird in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (100 ml) gelöst und die Lösung wird unter Argon-Schutzgas auf 0°C abgekühlt. Eine Lösung von PyBOP in N,N-Dimethylformamid (10 ml) wird innerhalb einer Minute zugetropft, dann eine Lösung von Diisopropylethylamin in N,N-Dimethylformamid (15 ml) innerhalb von einer Minute zugegeben. Man lässt die Reaktionsmischung rührend auf Raumtemperatur erwärmen und sie wird weitere 72 Stunden gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum (5 mbar, 60°C, 2 Stunden) entfernt und das Produkt wird direkt durch Säulenchromatographie aufgereinigt (ca. 300 g Kieselgel, Eluent: DCM-EtOAc 100:0 70:30).

Habitus: farbloser Feststoff; Ausbeute: 0.514 g (0.527 mmol), 31.6% d. Th.

DC: $R_F = 0.41-0.50$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:0); $R_F = 0.66-0.73$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:1); $R_F = 0.82-0.88$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:3); $R_F = 0.87-0.92$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:5); Detektion: UV-Licht

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 8.10 (d, 1H, J = 7.9 Hz, Amid NH), 7.85 (dd, 2H, J₁ = 5.4 Hz, J₂ = 3.1 Hz, PhtN CH-2,5), 7.73 (dd, 2H, J₁ = 5.4 Hz, J₂ = 3.1 Hz, PhtN CH-3,4), 5.37 (d, 1H, ²J = 16.3 Hz, PhtNCH₂), 5.22 (d, 1H, ²J = 16.3 Hz, PhtNCH₂), 5.01 (dd, 1H, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 5.0 Hz, Val α -CH), 2.30-2.19 (m, 1H, Val β -CH), 0.95 (t, 6H, J = 6.6 Hz, Val CH₃)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 167.1 (q, 2x PhtN CO), 161.9 (q, Oxazol C-2), 159.8 (q, CONH), 149.4 (q, Oxazol C-5), 134.2 (t, PhtN CH-3,4), 131.8 (q, PhtN C-1,6), 130.1 (q, Oxazol C-4), 123.5 (t, PhtN CH-2,5), 52.9 (t, Val α -CH), 33.5 (t, Val β -CH), 32.5 (s, PhtNCH₂), 18.27 (p, Val CH₃), 18.14 (p, Val CH₃)

HRMS (FAB-positiv, NBA-Matrix), m/z (Δ mmu): 976.3293 (+2.7) [C₅₁H₄₆N₉O₁₂]⁺, 998.3157 (+7.2) [C₅₁H₄₅N₉O₁₂Na]⁺

Elementaranalyse: Berechnet (%): C 62.76 H 4.65 N 12.92
Gefunden (%): C 62.00 H 4.84 N 12.64

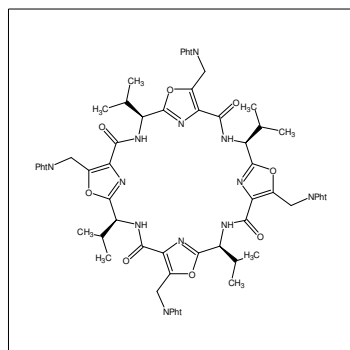
IR (KBr), ν [cm⁻¹]: 3390, 2966, 2933, 2876, 1776, 1722, 1683, 1637, 1576, 1524, 1468, 1423, 1391, 1197, 1087, 943, 903, 787, 753, 714, 611, 531

UV/VIS (MeOH, c = 0.0034 mg/ml), λ_{\max} [nm] (log ϵ): 220 (5.189), 294 (3.790)

Präparativer Teil

CD (MeOH, $c = 0.0034$ mg/ml), λ [nm] ($\Delta\epsilon$ [dm³mol⁻¹cm⁻¹]): 201 (+16.4), 211 (0.0), 220 (-31.2)

(4S,11S,18S,25S)-Tetrakis(1-methylethyl)-7,14,21,28-tetrakis(phthalimidomethyl)-2,9,16,23-tetraoxo-3,10,17,24,29,30,31,32-octaaza-6,13,20,27-tetraoxapentacyclo[26.2.1.1^{5,8}.1^{12,15}.1^{19,22}]dotriaconta-1(28),5(30),7,12(31),14,19(32),21,26(29)-octaen (59b)



Summenformel:

C₆₈H₆₀N₁₂O₁₆

Molmasse:

1301.28

Ansatz und Synthesebeschreibung: Siehe **59a**

Habitus: farbloser Feststoff; Ausbeute: 0.183 g (0.14 mmol), 11.2% d. Th.

DC: $R_F = 0.37-0.40$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:0); $R_F = 0.62-0.65$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:1); $R_F = 0.82-0.88$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:3); Detektion: UV-Licht

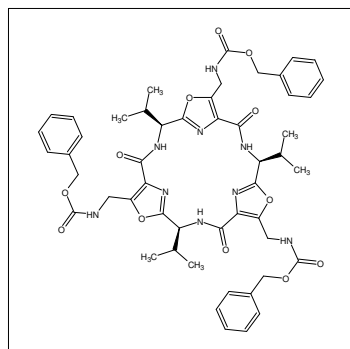
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 7.83 (dd, 2H, $J_1 = 5.5$ Hz, $J_2 = 3.1$ Hz, PhtN **CH-2,5**), 7.71 (dd, 2H, $J_1 = 5.5$ Hz, $J_2 = 3.1$ Hz, PhtN **CH-3,4**), 7.25 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz, Amid **NH**), 5.25 (s, 2H, PhtN**CH**₂), 5.13 (dd, 1H, $J_1 = 9.8$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, Val α -**CH**), 2.27-2.17 (m, 1H, Val β -**CH**), 0.96 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, Val **CH**₃), 0.88 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, Val **CH**₃)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 167.1 (q, 2x PhtN **CO**), 161.8 (q, Oxazol **C-2**), 160.1 (q, **CONH**), 149.5 (q, Oxazol **C-5**), 134.1 (t, PhtN **CH-3,4**), 131.8 (q, PhtN **C-1,6**), 130.2 (q, Oxazol **C-4**), 123.5 (t, PhtN **CH-2,5**), 51.4 (t, Val α -**CH**), 33.1 (t, Val β -**CH**), 32.8 (s, PhtN**CH**₂), 18.63 (p, Val **CH**₃), 18.40 (p, Val **CH**₃)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 1301.4394 (+7.1) [C₆₈H₆₁N₁₂O₁₆]⁺

Präparativer Teil

(4*S*,11*S*,18*S*)-Tris(1-methylethyl)-7,14,21-tris[(benzyloxycarbonyl)aminomethyl]-2,9,16-trioxo-3,10,17,22,23,24-hexaaza-6,13,20-trioxatetracyclo[17.2.1.1^{5,8}.1^{12,15}]tetracosa-1(21),5(23),7,12(24),14,19(22)-hexaen (63a)



Summenformel:
Molmasse:

C₅₁H₅₇N₉O₁₂
988.05

Ansatz:

	M [g·mol ⁻¹]	ρ ₂₀ [g·cm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Oxazolplattform 59a	975.96		0.098		0.10
Dichlormethan		1.336		10	
Tetrahydrofuran		0.889		10	
Ethanol		0.789		5	
Hydrazinmonohydrat	50.06	1.032	0.250	0.243	5.0
Chlorameisensäurebenzylester	170.60	1.21	0.171	0.141	1.0
Triethylamin	101.19	0.726	0.152	0.209	1.5
Dichlormethan		1.336		30.0	

Synthesebeschreibung:

Die Plattform **59a** wird in Dichlormethan gelöst, dann werden Tetrahydrofuran, Ethanol und Hydrazinhydrat zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon-Schutzgas gerührt.

Zur weiteren Umsetzung wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingedampft und im Feinvakuum getrocknet (0.5 mbar, 50 °C, 120 Minuten). Der Rückstand im Kolben wird unter Argon-Schutzgas mit Dichlormethan (25 ml) bedeckt und bei intensivem Rühren auf Raumtemperatur wird innerhalb 5 Minuten zunächst eine Lösung des Chlorameisensäureesters in Dichlormethan (2 ml) und dann Triethylamin in Dichlormethan (3 ml) zugetropft.

Die Reaktionsmischung wird weitere 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird zum Gemisch Methanol (10 ml) gegeben, anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt durch Säulenchromatographie aufgereinigt (ca. 30.0 g Kieselgel, d = 15 mm x l = 200 mm; Eluent: DCM-EtOAc-MeOH 75:25:0 75:25:5).

Habitus: farbloser Feststoff; Ausbeute: 0.056 g (0.057 mmol), 57.1% d. Th.

DC: R_F = 0.19-0.25 (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:0); R_F = 0.66-0.72 (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:3); R_F = 0.74-0.80 (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:5); R_F = 0.11-0.17 (SiO₂, NH-EtOAc 50:50); Detektion: UV-Licht

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 8.15 (d, 1H, J = 7.9 Hz, CONH), 7.35-7.29 (m, 5H, Ph CH-2,3,4,5,6), 6.34 (br t, 1H, ZNHCH₂), 5.14 (d, 1H, ²J = 12.2 Hz, Z CH₂), 5.09 (d, 1H, ²J = 12.0 Hz, Z CH₂), 5.08 (d, 1H, Val α-CH), 4.74-4.69 (dd, 1H, J₁ = 16.5 Hz, J₂ = 6.3 Hz, ZNHCH₂), 4.71-4.66 (dd, 1H, J₁ = 16.5 Hz, J₂ = 6.0 Hz, ZNHCH₂), 2.34-2.24 (m, 1H, Val β-CH), 1.03 (d, 3H, J = 6.7 Hz, Val CH₃), 0.99 (d, 3H, J = 6.7 Hz, Val CH₃)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 161.4 (q, Oxazol C-2), 160.5 (q, CONH), 156.3 (q, Z CO), 153.3 (q, Oxazol C-5), 136.3 (q, Ph C-1), 129.8 (q, Oxazol C-4), 128.41 (t, Ph CH-3,4,5), 128.05 (t, Ph CH-2,6), 66.9 (s, Z CH₂), 53.0 (t, Val α-CH), 36.0 (s, ZNHCH₂), 33.4 (t, Val β-CH), 18.36 (t, Val CH₃), 18.15 (t, Val CH₃)

Präparativer Teil

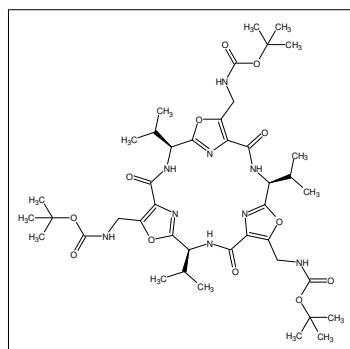
HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 988.3919 (+28.0) $[M+H]^+$, 1010.3989 (-3.0) $[M+Na]^+$

HRMS (ESI-negativ), m/z (Δ mmu): 986.4012 (-4.2) $[M-H]^-$

UV/VIS (MeOH, $c = 0.0099$ mg/ml), λ_{\max} [nm] ($\log \epsilon$): 210 (4.792), 225 (4.687), 286 (3.196)

CD (MeOH, $c = 0.0099$ mg/ml), λ [nm] ($\Delta \epsilon$ [$\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$]): 208 (+15.4), 217 (0.0), 231 (-35.2)

(4*S*,11*S*,18*S*)-Tris(1-methylethyl)-7,14,21-tris[(*tert*-butoxycarbonyl)aminomethyl]-2,9,16-trioxo-3,10,17,22,23,24-hexaaza-6,13,20-trioxatetracyclo[17.2.1.1^{5,8}.1^{12,15}]tetracosa-1(21),5(23),7,12(24),14,19(22)-hexaen (62a)



Summenformel:

$\text{C}_{42}\text{H}_{63}\text{N}_9\text{O}_{12}$

Molmasse:

886.00

Ansatz:

	M [g mol^{-1}]	ρ_{20} [g cm^{-3}]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Oxazolplattform 59a	975.96		0.195		0.20
Dichlormethan		1.336		20	
Tetrahydrofuran		0.889		20	
Ethanol		0.789		10	
Hydrazinmonohydrat	50.06	1.032	0.501	0.485	10.0
Pyrokohlensäure-di-<i>tert</i>-butylester	218.25		5.456		25.0
Dichlormethan		1.336		25	

Synthesebeschreibung:

Die Plattform **59a** wird in Dichlormethan gelöst, dann werden Tetrahydrofuran, Ethanol und Hydrazinhydrat zugegeben. Die zunächst klare und farblose Reaktionslösung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon-Schutzgas gerührt, wobei eine dichte, weiße Suspension entsteht. Zur weiteren Umsetzung wird Pyrokohlensäure-di-*tert*-butylester in Dichlormethan bei Raumtemperatur zugegeben. Hierbei geht die gesamte Menge des ausgefallenen Feststoffes in Lösung und eine intensive Gasentwicklung begleitet mit leichter Erwärmung der Reaktionslösung ist zu beobachten. Die Lösung wird weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt durch Säulenchromatographie aufgereinigt (ca. 50 g Kieselgel, $d = 20$ mm \times $l = 320$ mm; Eluent: DCM-EtOAc-MeOH 75:25:0 75:25:4).

Habitus: farbloser Feststoff; Ausbeute: 0.164 g (0.185 mmol), 92.3% d. Th.

DC: $R_F = 0.15$ -0.20 (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:0); $R_F = 0.40$ -0.45 (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:1); $R_F = 0.65$ -0.70 (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:3); $R_F = 0.77$ -0.81 (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:5); $R_F = 0.83$ -0.84 (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:7); Detektion: UV-Licht

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ [ppm]: 8.14 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, *CONH*), 5.82 (br s, 1H, *BocNHCH*₂), 5.03 (dd, 1H, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz, Val α -*CH*), 4.63 (dd, 1H, $J_1 = 16.4$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, *BocNHCH*₂), 4.55 (dd, 1H, $J_1 = 16.4$ Hz, $J_2 = 5.7$ Hz, *BocNHCH*₂), 2.33-2.26 (m, 1H, Val β -*CH*), 1.38 (s, 9H, *BocC(CH*₃)₃), 1.02 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, Val *CH*₃), 0.97 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, Val *CH*₃)

Präparativer Teil

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]: 161.2 (q, Oxazol **C**-2), 160.4 (q, **CONH**), 155.5 (q, Boc **CO**), 153.7 (q, Oxazol **C**-5), 129.6 (q, Oxazol **C**-4), 79.7 (q, Boc **C**(CH_3)₃), 53.0 (t, Val α -**CH**), 35.4 (s, Boc**NHCH**₂), 33.4 (t, Val β -**CH**), 28.2 (p, Boc **C**(CH_3)₃), 18.2 (t, 2x Val **CH**₃)

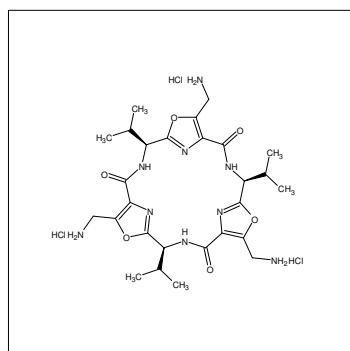
HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 886.4722 (+5.3) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 908.4524 (+3.6) $[\text{M}+\text{Na}]^+$

HRMS (ESI-negativ), m/z (Δ mmu): 884.4523 (-4.2) $[\text{M}-\text{H}]^-$

UV/VIS (MeOH, $c = 0.0116$ mg/ml), λ_{max} [nm] (log ϵ): 223 (4.545), 297 (2.608)

CD (MeOH, $c = 0.0116$ mg/ml), λ [nm] ($\Delta\epsilon$ [$\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$]): 207 (+13.3), 217 (0.0), 231 (-28.9)

(4*S*,11*S*,18*S*)-Tris(1-methylethyl)-7,14,21-tris(aminomethyl)-2,9,16-trioxo-3,10,17,22,23,24-hexaaza-6,13,20-trioxatetracyclo[17.2.1.1^{5,8}.1^{12,15}]tetracos-1(21),5(23),7,12(24),14,19(22)-hexaen-hydrochlorid (**3a**)



Summenformel: $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{Cl}_3\text{N}_9\text{O}_6$
Molmasse: 695.04

Darstellung aus **59a**:

	M [g mol^{-1}]	ρ_{20} [g cm^{-3}]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Oxazolplattform 59a	975.96		0.098		0.10
Dichlormethan		1.336		10	
Tetrahydrofuran		0.889		10	
Ethanol		0.789		5	
Hydrazinmonohydrat	50.06	1.032	0.250	0.24	5.0

Die Plattform **59a** wird in Dichlormethan gelöst, dann werden Tetrahydrofuran, Ethanol und Hydrazinhydrat zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon-Schutzgas gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingedampft und im Feinvakuum getrocknet (0.5 mbar, 50 °C, 120 Minuten). Dem Rückstand wird 2M wässrige Salzsäure (100 ml) zugegeben und der unlöslich gebliebene Feststoff (Phthalyhydrazid) wird durch eine G3-Fritte abfiltriert. Das Filtrat wird mit Dichlormethan extrahiert (3x mit je 30 ml), die wässrige Phase im Vakuum eingedampft und das Produkt im Feinvakuum getrocknet (0.5 mbar, 70 °C, 120 Minuten).

Habitus: leicht gelblicher Feststoff; Ausbeute: 0.056 g (0.081 mmol), 80.6% d. Th.

Darstellung aus **63a**

	M [g mol^{-1}]	ρ_{20} [g cm^{-3}]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Oxazolplattform 63a	988.05		0.099		0.10
Methanol		0.79		40	
2M wässr. HCl-Lösung				10	20
Palladiumkatalysator auf Aktivkohle (5% Pd)			0.05		

Die Plattform **63a** wird in Methanol gelöst und es wird wässrige Salzsäurelösung und der Katalysator zugegeben. Die Reaktionsmischung wird unter Wasserstoffatmosphäre unter normalem Druck 4 Stunden gerührt und dann durch eine Celite-Schicht abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft, der Feststoff wird im Feinvakuum getrocknet (0.5 mbar, 50 °C, 120 Minuten).

Präparativer Teil

Habitus: leicht gelblicher Feststoff; Ausbeute: 0.061 g (0.088 mmol), 88.3% d. Th.

Darstellung aus **62a**

	M [g mol^{-1}]	ρ_{20} [g cm^{-3}]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Oxazolplattform 62a	886.00		0.089		0.10
HCl/EtOAc-Lösung (ca. 15 Gew.%)				20	

Die Plattform **62a** wird in einem Rundkolben vorgelegt und mit HCl/EtOAc-Lösung versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, dann am Rotationsverdampfer eingedampft und im Feinvakuum getrocknet (0.5 mbar, 60 °C, 240 Minuten).

Habitus: leicht gelblicher Feststoff; Ausbeute: 0.070 g (0.10 mmol), 100% d. Th.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOH- d_4), δ [ppm]: 8.54 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, Amid **NH**), 5.24-5.21 (m 1H, Val α -**CH**), 4.60 (s, 1H, CH_2NH_3^+), 2.45-2.38 (m, 1H, Val β -**CH**), 1.09 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, Val **CH**₃), 1.06 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, Val **CH**₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOH- d_4), δ [ppm]: 164.4 (q, Oxazol **C-2**), 161.7 (q, **CONH**), 149.6 (q, Oxazol **C-5**), 133.2 (q, Oxazol **C-4**), 54.7 (t, Val α -**CH**), 34.9 (s, CH_2NH_3^+), 34.8 (t, Val β -**CH**), 18.9 (p, Val **CH**₃), 18.5 (p, Val **CH**₃)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 293.6561 (-2.3) [$\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_9\text{O}_6$] $^{2+}$, 586.3077 (-1.9) [$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_9\text{O}_6$] $^+$, 608.2885 (-3.1) [$\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_9\text{NaO}_6$] $^+$

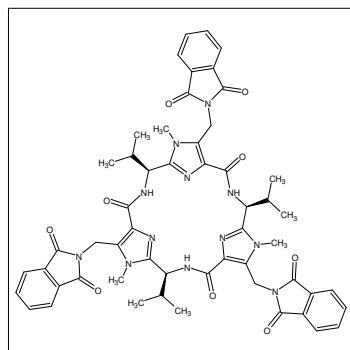
IR (KBr), ν [cm^{-1}]: 3438, 3380, 2967, 2877, 2607, 1661, 1579, 1540, 1474, 1446, 1410, 1373, 1326, 1295, 1275, 1252, 1216, 1200, 1160, 1128, 1079, 1021, 982, 939, 902, 822, 784, 775, 725, 644, 614

UV/VIS (MeOH, $c = 0.0053$ mg/ml), λ_{max} [nm] ($\log \epsilon$): 221 (4.661)

CD (MeOH, $c = 0.0053$ mg/ml), λ [nm] ($\Delta\epsilon$ [$\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$]): 208 (+24.2), 218 (0.0), 232 (-48.6)

Präparativer Teil

(4S,11S,18S)-Tris(1-methylethyl)-7,14,21-tris(phthalimidomethyl)-6,13,20-trimethyl-2,9,16-trioxo-3,6,10,13,17,20,22,23,24-nonaazatetracyclo[17.2.1.1^{5,8}.1^{12,15}]tetracosan-1(21),5(23),7,12(24),14,19(22)-hexaen (60a)



Summenformel: $C_{54}H_{54}N_{12}O_9$
Molmasse: 1015.08

Ansatz:

	M [g \cdot mol ⁻¹]	ρ_{20} [g \cdot cm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Monomer 21*HCl	392.84		1.964		5.0
N,N-Dimethylformamid		0.95		125	
PyBOP	520.40		3.903		7.5
Diisopropylethylamin	129.25	0.755	4.201		32.5

Synthesebeschreibung:

Die entschützte Monomereinheit **21*HCl** wird in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (100 ml) gelöst und die Lösung wird unter Argon-Schutzgas auf 0°C abgekühlt. PyBOP wird als Feststoff zugegeben und mit DMF (10 ml) nachgespült. Dann wird eine Lösung von Diisopropylethylamin in N,N-Dimethylformamid (15 ml) in 2-3 Minuten zugegeben. Man lässt die Reaktionsmischung 10 Minuten im Eisbad rühren, dann auf Raumtemperatur erwärmen und sie wird weitere 72 Stunden gerührt.

Zur Aufarbeitung wird Methanol (5 ml) zugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum (5 mbar, 60°C, 2 Stunden) entfernt. Der ölige Überrest wird in DCM gelöst (500 ml). Die Lösung wird mit 2M HCl (2x je 100 ml) und Wasser (3x je 200 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert.

Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie aufgereinigt (Adsorbensfüllung: 200 g (ca. 425 ml) Kieselgel, d = 35 mm x l = 450 mm; Eluent: DCM-EtOAc-MeOH 75:25:0 (1000 ml); 75:25:1 (400 ml); 75:25:2 (400 ml); 75:25:3 (400 ml); 75:25:5 (400 ml)). Zur vollständigen Abtrennung des Cyclohexapeptids vom Cyclooctapeptid wird eine zweite Säulenchromatographie durchgeführt (Adsorbensfüllung: 200 g (ca. 425 ml) Kieselgel, d = 35 mm x l = 450 mm; Eluent: EtOAc-MeOH 100:0 100:2).

Habitus: weißes Pulver; Ausbeute: 0.868 g (0.856 mmol), 51.3% d. Th.

DC: $R_F < 0.05$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:0); $R_F = 0.11-0.19$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:1); $R_F = 0.38-0.44$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:3); $R_F = 0.52-0.58$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:5); $R_F = 0.64-0.71$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:7); $R_F = 0.67-0.75$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:10); $R_F = 0.16-0.24$ (SiO₂, EtOAc-MeOH 100:0); $R_F = 0.33-0.42$ (SiO₂, EtOAc-MeOH 100:2); Detektion: UV-Licht

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 8.43 (d, 1H, J = 9.1 Hz, Amid NH), 7.78 (dd, 2H, J₁ = 5.4 Hz, J₂ = 3.2 Hz, PhtN CH-2,5), 7.66 (dd, 2H, J₁ = 5.4 Hz, J₂ = 3.2 Hz, PhtN CH-3,4), 5.37 (d, 1H, ²J = 15.4 Hz, PhtNCH₂), 5.16 (d, 1H, ²J = 15.4 Hz, PhtNCH₂), 5.15 (dd, 1H, J₁ = 9.3 Hz, J₂ = 5.8 Hz, Val α -CH), 3.62 (s, 3H, NCH₃), 2.12-2.05 (m, 1H, J = 6.6 Hz, Val β -CH), 0.98 (ps t, 6H, J = 6.6 Hz, Val CH₃)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 167.6 (q, 2x PhtN CO), 162.0 (q, CONH), 147.9 (q, Imidazol C-2), 133.9 (t, PhtN CH-3,4), 132.2 (q, Imidazol C-5), 131.8 (q, PhtN C-1,6), 128.3 (q, Imidazol C-4), 123.3 (t, PhtN CH-2,5), 49.4 (t, Val α -CH), 34.8 (t, Val β -CH), 31.4 (s, PhtNCH₂), 31.1 (p, NCH₃), 19.2 (p, Val CH₃), 17.9 (p, Val CH₃)

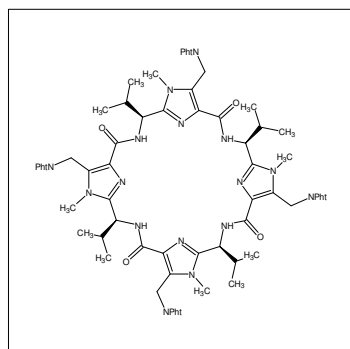
HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 1015.4251 (+4.2) [M+H]⁺, 1037.4065 (+3.6) [M+Na]⁺

Präparativer Teil

IR (KBr), ν [cm^{-1}]: 3622, 3476, 3383, 2964, 2934, 2874, 1775, 1718, 1662, 1593, 1521, 1506, 1467, 1388, 1349, 1233, 1204, 1172, 1118, 1086, 1071, 1024, 930, 849, 790, 760, 714

UV/VIS (MeOH, $c = 0.0043$ mg/ml), λ_{max} [nm] (log ϵ): 218 (5.265), 231 (Sch., 5.081), 240 (Sch., 4.978), 248 (Sch., 4.802), 295 (4.026)

(4*S*,11*S*,18*S*,25*S*)-Tetrakis(1-methylethyl)-7,14,21,28-tetrakis(phthalimidomethyl)-6,13,20,27-tetramethyl-2,9,16,23-tetraoxo-3,6,10,13,17,20,24,27,29,30,31,32-dodekaazapentacyclo[26.2.1.1^{5,8}.1^{12,15}.1^{19,20}]dotriaconta-1(21),5(30),7,12(31),14,19(32),21,26(29)-octaen (60b)



Summenformel: $\text{C}_{72}\text{H}_{72}\text{N}_{16}\text{O}_{12}$
Molmasse: 1353.44

Ansatz und Synthesebeschreibung: wie bei **60a**

Habitus: weißes Pulver; Ausbeute: 0.128 g (0.095 mmol), 7.6% d. Th.

DC: $R_F = 0.11$ -0.19 (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:1); $R_F = 0.38$ -0.44 (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:3); $R_F = 0.52$ -0.58 (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:5); $R_F = 0.64$ -0.71 (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:7); $R_F = 0.67$ -0.75 (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:10); $R_F = 0.27$ -0.32 (SiO_2 , EtOAc-MeOH 100:0); $R_F = 0.44$ -0.49 (SiO_2 , EtOAc-MeOH 100:2); Detektion: UV-Licht

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ [ppm]: 7.74 (dd, 2H, $J_1 = 5.4$ Hz, $J_2 = 3.1$ Hz, PhtN **CH-2,5**), 7.67 (dd, 2H, $J_1 = 5.4$ Hz, $J_2 = 3.1$ Hz, PhtN **CH-3,4**), 7.55 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz, Amid **NH**), 5.33 (d, 1H, $^2J = 15.4$ Hz, PhtN**CH₂**), 5.18 (d, 1H, $^2J = 15.4$ Hz, PhtN**CH₂**), 5.02 (dd, 1H, $J_1 = 9.1$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, Val α -**CH**), 3.69 (s, 3H, **NCH₃**), 2.45-2.37 (m, 1H, Val β -**CH**), 1.09 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, Val **CH₃**), 0.87 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, Val **CH₃**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]: 167.6 (q, 2x PhtN **CO**), 162.8 (q, **CONH**), 148.1 (q, Imidazol **C-2**), 134.0 (t, PhtN **CH-3,4**), 132.4 (q, Imidazol **C-4**), 131.8 (q, PhtN **C-1,6**), 128.4 (q, Imidazol **C-5**), 123.3 (t, PhtN **CH-2,5**), 49.4 (t, Val α -**CH**), 32.6 (t, Val β -**CH**), 31.5 (s, PhtN**CH₂**), 30.9 (p, **NCH₃**), 19.7 (p, Val **CH₃**), 18.7 (p, Val **CH₃**)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 1353.5645 (+5.7) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1375.5472 (+6.4) $[\text{M}+\text{Na}]^+$,

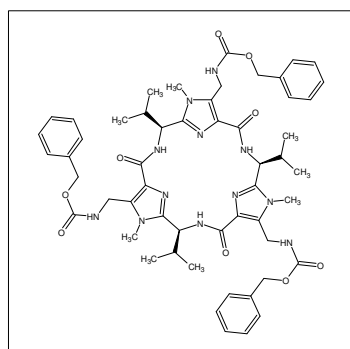
IR (KBr), ν [cm^{-1}]: 3638, 3476, 3399, 2963, 2875, 1775, 1718, 1660, 1590, 1505, 1468, 1388, 1349, 1263, 1230, 1201, 1173, 1119, 1070, 1025, 936, 849, 791, 761, 715,

UV/VIS (DCM, $c = 0.0089$ mg/ml), λ_{max} [nm] (log ϵ): 240 (Sch., 4.895), 248 (Sch., 4.659), 295 (3.840)

CD (DCM, $c = 0.0089$ mg/ml), λ [nm] ($\Delta\epsilon$ [$\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$]): 243 (0.0), 257 (-76.4)

Präparativer Teil

(4*S*,11*S*,18*S*)-Tris(1-methylethyl)-7,14,21-tris[(benzyloxycarbonyl)aminomethyl]-6,13,20-trimethyl-2,9,16-trioxo-3,6,10,13,17,20,22,23,24-nonaazatetracyclo[17.2.1.1^{5,8}.1^{12,15}]tetracosa-1(21),5(23),7,12(24),14,19(22)-hexaen (63b)



Summenformel:

C₅₄H₆₆N₁₂O₉

Molmasse:

1027.18

Ansatz:

	M [g·mol ⁻¹]	ρ ₂₀ [g·cm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Imidazolplattform 60a	1015.08		0.102		0.10
Dichlormethan		1.336		10	
Tetrahydrofuran		0.889		10	
Ethanol		0.789		5	
Hydrazinmonohydrat	50.06	1.032	0.250	0.243	5.0
Chlorameisensäurebenzylester	170.60	1.21	0.341	0.282	2.0
Triethylamin	101.19	0.726	0.304	0.418	3.0
Dichlormethan		1.336		30	

Synthesebeschreibung:

Die Plattform **60a** wird in Dichlormethan gelöst und dann werden Tetrahydrofuran, Ethanol und Hydrazinhydrat zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon-Schutzgas gerührt.

Zur weiteren Umsetzung wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingedampft und im Feinvakuum getrocknet (0.5 mbar, 50 °C, 120 Minuten). Der Überrest im Kolben wird unter Argon-Schutzgas mit Dichlormethan (25 ml) bedeckt und bei intensivem Rühren bei Raumtemperatur werden innerhalb von 5 Minuten zunächst eine Lösung des Chlorameisensäureesters in Dichlormethan (2 ml) und Triethylamin in Dichlormethan (3 ml) zugetropft.

Die Reaktionsmischung wird weitere 6 Stunden auf Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird zum Gemisch Methanol (10 ml) gegeben, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt durch Säulenchromatographie aufgereinigt (ca. 30.0 g Kieselgel, d = 15 mm x l = 200 mm; Eluent: DCM-EtOAc-MeOH 75:25:0 75:25:5).

Habitus: farbloser Feststoff; Ausbeute: 0.079 g (0.077 mmol), 76.8% d. Th.

DC: R_F = 0.13-0.06 (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:0); R_F = 0.19-0.27 (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:1); R_F = 0.47-0.54 (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:3); R_F = 0.62-0.72 (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:5); R_F = 0.78-0.85 (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:7); Detektion: UV-Licht

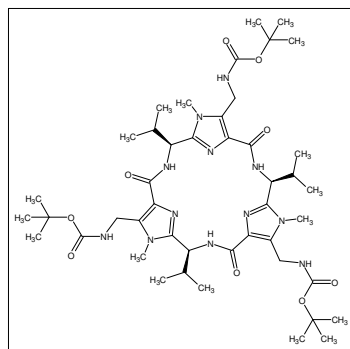
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 8.36 (d, 1H, J = 9.3 Hz, CONH), 7.29-7.23 (m, 5H, Ph CH-2,3,4,5,6), 6.23 (t, 1H, J = 6.1 Hz, ZNHCH₂), 5.10 (dd, 1H, J₁ = 9.2 Hz, J₂ = 6.1 Hz, Val α-CH), 5.04 (d, 1H, J = 12.3 Hz, Z CH₂), 4.95 (d, 1H, J = 12.3 Hz, Z CH₂), 4.54 (dd, 1H, J₁ = 15.4 Hz, J₂ = 5.5 Hz, ZNHCH₂), 4.47 (dd, 1H, J₁ = 15.4 Hz, J₂ = 7.1 Hz, ZNHCH₂), 3.69 (s, 3H, NCH₃), 2.13-2.07 (m, 1H, Val β-CH), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, Val CH₃), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, Val CH₃)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 162.7 (q, CONH), 156.6 (q, Z CO), 147.4 (q, Imidazol C-2), 136.3 (q, Ph C-1), 133.4 (q, Imidazol C-5), 131.1 (q, Imidazol C-4), 128.29 (t, Ph CH-3,5), 127.86 (t, Ph CH-4), 127.74 (t, Ph CH-4,6), 66.6 (s, Z CH₂), 49.7 (t, Val α-CH), 34.7 (t, Val β-CH), 33.8 (s, ZNHCH₂), 30.8 (p, NCH₃), 19.4 (p, Val CH₃), 17.8 (p, Val CH₃)

Präparativer Teil

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 1027.4972 (+3.2) $[M+H]^+$, 1049.4994 (+2.6) $[M+Na]^+$,

(4S,11S,18S)-Tris(1-methylethyl)-7,14,21-tris[(tert-butoxycarbonyl)aminomethyl]-6,13,20-trimethyl-2,9,16-trioxo-3,6,10,13,17,20,22,23,24-nonaazatetracyclo[17.2.1.1^{5,8}.1^{12,15}]tetracosa-1(21),5(23),7,12(24),14,19(22)-hexaen (62b)



Summenformel: $C_{45}H_{72}N_{12}O_9$
Molmasse: 925.13

Ansatz:

	M [$g \cdot mol^{-1}$]	ρ_{20} [$g \cdot cm^{-3}$]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Imidazolplattform 60a	1015.08		0.203		0.20
Dichlormethan		1.336		20	
Tetrahydrofuran		0.889		20	
Ethanol		0.789		10	
Hydrazinmonohydrat	50.06	1.032	0.501	0.485	10.0
Pyrokohlensäure-di-tert-butylester	218.25		5.456		25.0
Dichlormethan		1.336		25	

Synthesebeschreibung:

Die Plattform **60a** wird in Dichlormethan gelöst und werden Tetrahydrofuran, Ethanol und Hydrazinhydrat zugegeben. Die zunächst klare und farblose Reaktionslösung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon-Schutzgas gerührt, wobei eine dichte, weiße Suspension entsteht. Zur weiteren Umsetzung wird Pyrokohlensäure-di-tert-butylester in Dichlormethan bei Raumtemperatur zugegeben. Hierbei geht die gesamte Menge des ausgefallenen Feststoffes in Lösung und eine intensive Gasentwicklung begleitet mit leichter Erwärmung der Reaktionslösung ist zu beobachten. Die Lösung wird weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt wird durch Säulenchromatographie aufgereinigt (Adsorbensfüllung: ca. 50 g Kieselgel, d = 20 mm x l = 350 mm; Eluent: DCM-EtOAc-MeOH 75:25:0 75:25:3).

Habitus: weißer Feststoff; Ausbeute: 0.180 g (0.195 mmol), 97.3% d. Th.

DC: $R_F < 0.08$ (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:0); $R_F = 0.16-0.22$ (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:1); $R_F = 0.41-0.46$ (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:3); $R_F = 0.55-0.60$ (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:5); $R_F = 0.69-0.76$ (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:7); Detektion: UV-Licht

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 8.35 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz, CONH), 5.75 (br t, 1H, $J = 5.4$ Hz, BocNHCH₂), 5.10 (dd, 1H, $J_1 = 9.5$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, Val α -CH), 4.59 (dd, 1H, $J_1 = 15.5$ Hz, $J_2 = 5.7$ Hz, BocNHCH₂), 4.46 (dd, 1H, $J_1 = 15.5$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, BocNHCH₂), 3.70 (s, 3H, NCH₃), 2.14-2.07 (m, 1H, $J = 6.6$ Hz, Val β -CH), 1.35 (s, Boc C(CH₃)₃), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, Val CH₃), 1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, Val CH₃)

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 162.9 (q, CONH), 156.1 (q, Boc CO), 147.4 (q, Imidazol C-2), 134.0 (q, Imidazol C-5), 131.1 (q, Imidazol C-4), 79.4 (q, Boc C(CH₃)₃), 49.7 (t, Val α -CH), 34.7 (t, Val β -CH), 33.3 (s, BocNHCH₂), 30.9 (p, NCH₃), 28.3 (p, Boc C(CH₃)₃), 19.5 (p, Val CH₃), 17.9 (p, Val CH₃)

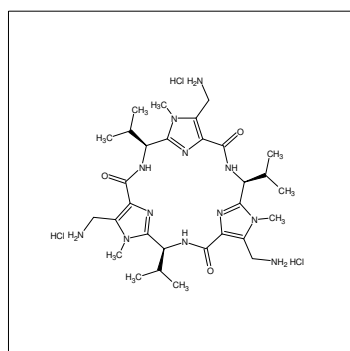
Präparativer Teil

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 925.5686 (+6.8) $[M+H]^+$, 947.5506 (+6.9) $[M+Na]^+$, 1873.1154 (+14.2) $[2M+Na]^+$

HRMS (ESI-negativ), m/z (Δ mmu): 923.5432 (-4.0) $[M-H]^-$

IR (KBr), ν [cm^{-1}]: 3385, 2968, 2934, 2875, 1713, 1656, 1592, 1499, 1467, 1417, 1391, 1367, 1328, 1275, 1250, 1170, 1046, 1007, 965, 941, 864, 800, 780, 728, 640

(4S,11S,18S)-Tris(1-methylethyl)-7,14,21-tris(aminomethyl)-6,13,20-trimethyl-2,9,16-trioxo-3,6,10,13,17,20,22,23,24-nonaazatetracyclo[17.2.1.1^{5,8}.1^{12,15}]tetracos-1(21),5(23),7,12(24),14,19(22)-hexaen-hydrochlorid (3b)



Summenformel: $C_{30}H_{51}Cl_3N_{12}O_3$
Molmasse: 734.16

Darstellung aus 60a

	M [$g\text{mol}^{-1}$]	ρ_{20} [$g\text{cm}^{-3}$]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Imidazolplattform 60a	1015.08		0.102		0.10
Dichlormethan		1.336		10	
Tetrahydrofuran		0.889		10	
Ethanol		0.789		5	
Hydrazinmonohydrat	50.06	1.032	0.250	0.24	5

Die Plattform **60a** wird in Dichlormethan gelöst und werden Tetrahydrofuran, Ethanol und Hydrazinhydrat zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon-Schutzgas gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingedampft und im Feinvakuum getrocknet (0.5 mbar, 50 °C, 120 Minuten). Dem Überrest wird 2M wässrige Salzsäure (100 ml) zugegeben und der unlöslich gebliebene Feststoff (Phthalylhydrazid) wird durch eine G3-Fritte abfiltriert. Das Filtrat wird mit Dichlormethan extrahiert (3x mit je 30 ml), die wässrige Phase im Vakuum eingedampft und das Produkt im Vakuum getrocknet (0.5 mbar, 70 °C, 120 Minuten).

Habitus: leicht gelblicher Feststoff; Ausbeute: 0.055 g (0.074 mmol), 74.3% d. Th.

Darstellung aus 63b

	M [$g\text{mol}^{-1}$]	ρ_{20} [$g\text{cm}^{-3}$]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Imidazolplattform 63b	1027.18		0.103		0.10
Methanol		0.79		40	
2M wässr. HCl-Lösung				10	20
Palladiumkatalysator auf Aktivkohle (5% Pd)			0.05		

Die Plattform **63b** wird in Methanol gelöst und es wird wässrige Salzsäurelösung und der Katalysator zugegeben. Die Reaktionsmischung wird unter Wasserstoffatmosphäre unter normalem Druck 4 Stunden lang gerührt, dann durch eine Celite-Schicht abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand wird im Vakuum getrocknet (0.5 mbar, 50 °C, 120 Minuten).

Habitus: leicht gelblicher Feststoff; Ausbeute: 0.070 g (0.095 mmol), 95.1% d. Th.

Präparativer Teil

Darstellung aus **62b**

	M [g mol^{-1}]	ρ_{20} [g cm^{-3}]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Imidazolplattform 62b	925.13		0.093		0.10
HCl/EtOAc-Lösung (ca. 15 Gew.%)				20	

Die Plattform **62b** wird in einem Rundkolben vorgelegt und mit der HCl/EtOAc-Lösung versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, dann am Rotationsverdampfer eingedampft und im Vakuum getrocknet. (0.5 mbar, 50 °C, 3 Stunden).

Habitus: leicht gelbliches Pulver; Ausbeute: 0.073 g (0.099 mmol), 99.4% d. Th.

^1H -NMR (500 MHz, MeOH- d_4), δ [ppm]: 5.34 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz, Val $\alpha\text{-CH}$), 4.46 (d, 1H, $^2J = 14.8$ Hz, CH_2NH_3^+), 4.42 (d, 1H, $^2J = 14.8$ Hz, CH_2NH_3^+), 3.81 (s, 3H, NCH_3), 2.27-2.21 (m, 1H, $J = 6.6$ Hz, Val $\beta\text{-CH}$), 1.11 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, Val CH_3), 1.04 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, Val CH_3)

^{13}C -NMR (125 MHz, MeOH- d_4), δ [ppm]: 164.3 (q, CONH), 150.0 (q, Imidazol **C-2**), 133.4 (q, Oxazol **C-5**), 130.3 (q, Oxazol **C-4**), 51.5 (t, Val $\alpha\text{-CH}$), 35.8 (s, CH_2NH_3^+), 33.8 (t, Val $\beta\text{-CH}$), 31.9 (p, NCH_3), 19.8 (p, Val CH_3), 17.8 (p, Val CH_3)

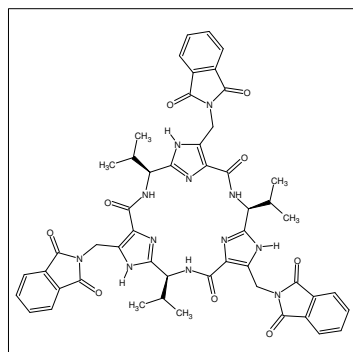
HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 625.4110 (+6.5) [$\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{N}_{12}\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$, 647.3903 (+3.8)

[$\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{N}_{12}\text{O}_3 + \text{Na}$] $^+$

IR (KBr), ν [cm^{-1}]: 3430, 3378, 2965, 2621, 1644, 1596, 1529, 1470, 1418, 1390, 1370, 1310, 1287, 1242, 1205, 1150, 1121, 1070, 1020, 982, 939, 878, 811, 778, 747, 658

Präparativer Teil

(4*S*,11*S*,18*S*)-Tris(1-methylethyl)-7,14,21-tris(phthalimidomethyl)-2,9,16-trioxo-3,6,10,13,17,20,22,23,24-nonaazatetracyclo[17.2.1.1^{5,8}.1^{12,15}]tetracosa-1(21),5(23),7,12(24),14,19(22)-hexaen (61a)



Summenformel: $C_{51}H_{48}N_{12}O_9$
Molmasse: 973.00

Ansatz:

	M [g \cdot mol ⁻¹]	ρ_{20} [g \cdot cm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Monomer 22*HCl	378.81		1.894		5.0
N,N-Dimethylformamid		0.95		125	
PyBOP	520.40		3.903		7.5
Diisopropylethylamin	129.25	0.755	4.201		32.5

Synthesebeschreibung:

Die entschützte Monomereinheit **22*HCl** wird in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (100 ml) gelöst und die Lösung wird unter Argon-Schutzgas auf -10°C abgekühlt. Eine Lösung von PyBOP in N,N-Dimethylformamid (10 ml) wird innerhalb einer Minute zugetropft, dann eine Lösung von Diisopropylethylamin in N,N-Dimethylformamid (15 ml) in einer Minute zugegeben. Man lässt die Reaktionsmischung rührend auf Raumtemperatur erwärmen und sie wird weitere 72 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum (5 mbar, 60°C, 2 Stunden) entfernt und das Produkt wird direkt durch Säulenchromatographie aufgereinigt.

Habitus: leicht gelblicher Feststoff; Ausbeute: 0.655 g (0.67 mmol), 40.4% d. Th.

DC: $R_F = 0.45-0.48$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:3); $R_F = 0.54-0.58$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:5); $R_F = 0.61-0.65$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:7); $R_F = 0.65-0.70$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:10); Detektion: UV-Licht

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 10.15 (br s, 1H, Imidazol NH), 8.43 (d, 1H, J = 8.7 Hz, Amid NH), 7.69 (br s, 2H, PhtN CH-2,5), 7.59 (br s, 2H, PhtN CH-3,4), 5.52 (d, 1H, ²J = 14.9 Hz, PhtNCH₂), 5.08 (d, 1H, ²J = 14.9 Hz, PhtNCH₂), 5.01 (t, 1H, J = 6.6 Hz, Val α -CH), 2.16-2.10 (m, 1H, Val β -CH), 1.00 (d, 3H, J = 6.6 Hz, Val CH₃), 0.94 (d, 3H, J = 6.6 Hz, Val CH₃)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 168.3 (q, 2x PhtN CO), 162.3 (q, CONH), 146.7 (q, Imidazol C-2), 134.1 (t, PhtN CH-3,4), 131.6 (q, PhtN C-1,6), 131.0 (q, Imidazol C-4), 128.1 (q, Imidazol C-5), 123.5 (t, PhtN CH-2,5), 52.0 (t, Val α -CH), 34.3 (t, Val β -CH), 31.8 (s, PhtNCH₂), 18.6 (p, 2x Val CH₃)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 973.3853 (+11.3) [M+H]⁺, 995.3653 (+9.4) [M+Na]⁺, 509.1758 [M+2Na]²⁺

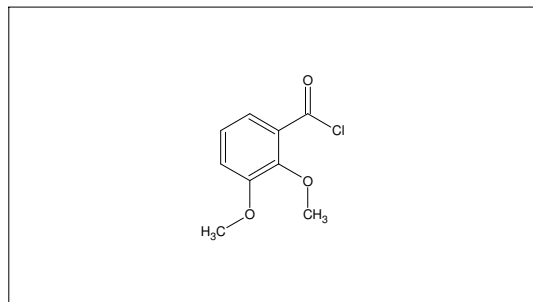
HRMS (ESI-negativ), m/z (Δ mmu): 971.3660 (+6.6) [M-H]⁻

IR (KBr), ν [cm⁻¹]: 3555, 3376, 3221, 2964, 2932, 2874, 1774, 1716, 1655, 1603, 1543, 1510, 1408, 1432, 1391, 1350, 1281, 1226, 1188, 1108, 1087, 1037, 1029, 942, 850, 782, 743, 714, 648

Präparativer Teil

6.4. Synthese des chiralen Siderophors

2,3-Dimethoxybenzoylchlorid (65)



Summenformel: $C_9H_9ClO_3$
Molmasse: 200.62

Ansatz:

	M [$g\,mol^{-1}$]	ρ_{20} [$g\,cm^{-3}$]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
2,3-Dimethoxybenzoesäure	182.18		1.822		10.0
Thionylchlorid	118.97	1.635	17.846	10.9	150.0

Synthesebeschreibung:

2,3-Dimethoxybenzoesäure wird in einem Kolben unter Argon-Schutzgas vorgelegt und in Thionylchlorid gelöst. Die Reaktionsmischung wird auf Siedetemperatur geheizt (Ölbadtemperatur: 90°C) und unter intensivem Rückfluss weitere 4 Stunden gerührt. Das Gemisch wird dann unter Schutzgasatmosphäre abkühlen gelassen und im Vakuum eingedampft. Der zurückgebliebene Feststoff wird im Feinvakuum (0.5-1.0 mbar, 50°C, 1 Stunde) getrocknet und unter Argon-Schutzgas gelagert.

Habitus: leicht gelblicher Feststoff; Ausbeute: 1.934 g (9.64 mmol), 96.4% d. Th.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 7.51 (dd, 1H, $J_1 = 6.2$ Hz, $J_2 = 3.4$ Hz, Ph **CH-6**), 7.17-7.10 (m, 2H, Ph **CH-4,5**), 3.90 (s, 1H, **CH₃O-2**), 3.89 (s, 1H, **CH₃O-3**)

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 164.7 (q, **COCl**), 153.4 (q, Ph **C-3**), 149.0 (q, Ph **C-2**), 128.9 (q, Ph **C-1**), 123.8 (t, Ph **CH-5**), 123.6 (t, Ph **CH-6**), 117.9 (t, Ph **CH-4**), 61.6 (p, 1H, **CH₃O-2**), 56.2 (p, 1H, **CH₃O-3**)

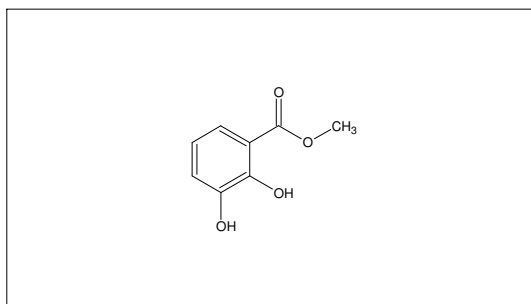
MS (EI⁺), m/z (%): 200.1 (6) [M]⁺, 182.1 (12), 165.1 (100), 163.1 (84), 149.1 (15), 122.1 (16), 107.1 (20), 92.1 (4), 77.1 (10), 51.1 (4), 32.2 (2), 28.2 (7)

IR (KBr), ν [cm^{-1}]: 3429, 2942, 2839, 1781, 1582, 1481, 1424, 1311, 1270, 1232, 1058, 1001, 947, 817, 752

UV/VIS (DCM, c = 0.131 mg/ml), λ_{max} [nm] (log ϵ): 256 (2.80), 312 (2.33), 282 (2.30)

Präparativer Teil

Methyl-2,3-dihydroxybenzoat (67)



Summenformel: $C_8H_8O_4$
Molmasse: 168.15

Ansatz:

	$M [g \cdot mol^{-1}]$	$\rho_{20} [g \cdot cm^{-3}]$	$m [g]$	$V [ml]$	$n [mmol]$
2,3-Dihydroxybenzoesäure	154.12		1.541		10.0
Methanol		0.791		30	
Thionylchlorid	118.97	1.635	1.785	1.1	15.0

Synthesebeschreibung:

2,3-Dihydroxybenzoesäure wird in Methanol gelöst und die Lösung wird unter Argon-Schutzgas auf 0°C abgekühlt. Thionylchlorid wird tropfenweise zugegeben, wobei die innere Temperatur nicht über 20°C steigt. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Methanol im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wird in Dichlormethan (100 ml) aufgenommen. Die Lösung wird mit ges. Natriumchloridlösung (100 ml) geschüttelt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2x je 50 ml) extrahiert. Anschließend werden die organischen Phasen vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Filtrat wird im Vakuum eingedampft. Der Feststoff wird im Feinvakuum (0.5-1.0 mbar, 50°C, 1 Stunde) getrocknet.

Habitus: weißes Pulver; Ausbeute: 1.660 g (9.87 mmol), 98.7% d. Th.

DC: $R_F = 0.67$ (SiO₂, PE-EtOAc 2:1); Detektion: UV-Licht (254 nm)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 10.90 (s, 1H, OH-2), 7.36 (dd, 1H, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, Ph CH-6), 7.11 (dd, 1H, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, Ph CH-4), 6.79 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, Ph CH-5), 5.65 (br s, 1H, OH-3), 3.95 (s, 3H, CO₂CH₃)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 170.7 (q, CO₂CH₃), 148.8 (q, Ph C-2), 145.0 (q, Ph C-3), 120.5 (t, Ph CH-6), 119.8 (t, Ph CH-4), 119.2 (t, Ph CH-5), 112.4 (q, Ph C-1), 52.4 (p, CO₂CH₃)

MS (EI+), m/z (%): 168.1 (59.5) [M]⁺, 136.1 (100), 108.1 (22), 80.1 (10), 50.1 (2), 28.2 (3)

Elementaranalyse: Berechnet (%): C 57.14 H 4.80 N 0.00

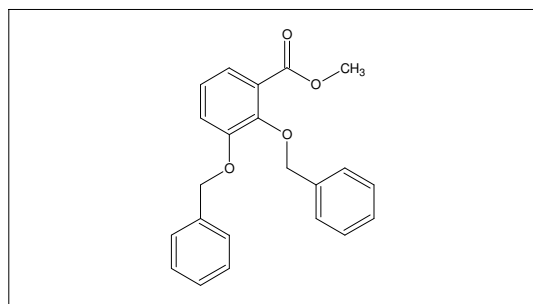
Gefunden (%): C 57.15 H 4.79 N 0.00

IR (KBr), ν [cm⁻¹]: 3464, 2957, 1674, 1606, 1491, 1466, 1437, 1318, 1268, 1230, 1194, 1151, 1075, 1010, 837, 785, 758, 721, 588, 504

UV/VIS (DCM, c = 0.161 mg/ml), λ_{max} [nm] (log ϵ): 248 (2.95), 318 (2.54)

Präparativer Teil

Methyl-2,3-bis(benzyloxy)benzoat (**68**)



Summenformel: $C_{22}H_{20}O_4$
Molmasse: 348.39

Ansatz:

	M [$g \cdot mol^{-1}$]	ρ_{20} [$g \cdot cm^{-3}$]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Methyl-2,3-dihydroxybenzoat	168.15		1.345		8.0
Kaliumcarbonat	138.21		3.428		24.8
Benzylchlorid	126.59	1.098	2.431	2.2	19.2
N,N-Dimethylformamid		0.949		10.0	

Synthesebeschreibung:

In einem Rundkolben mit Rückflusskühler unter Argon-Schutzgas werden Methyl-2,3-dihydroxybenzoat, Kaliumcarbonat, Benzylchlorid und N,N-Dimethylformamid vorgelegt. Die Reaktionsmischung wird auf 150 °C aufgeheizt und sie wird weitere 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Das heiße Ölbad wird dann entfernt und das Reaktionsgemisch wird rührend auf Raumtemperatur abkühlen lassen. Zur Aufarbeitung wird kaltes Wasser (100 ml) zugegeben und das Produkt wird mit Dichlormethan (3x je 50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Die Resten von N,N-Dimethylformamid und Benzylchlorid werden im Feinvakuum (0.5-1.0 mbar, 80 °C, 120 Minuten) entfernt. Eine weitere Reinigung wird nicht benötigt.

Habitus: leicht gelbliches, klares Öl; Ausbeute: 2.704 g (7.76 mmol), 97.0% d. Th.

DC: $R_F = 0.65$ (SiO₂, PE-EtOAc 4:1); Detektion: UV-Licht (254 nm)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 7.47-7.41 (m, 4H, BnO **CH**), 7.39-7.31 (m, 7H, BnO **CH** und Ph **CH**-6), 7.16 (dd, 1H, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz, **CH**-4), 7.09 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, **CH**-5), 5.15 (s, 2H, *m*-BnO **CH**₂), 5.13 (s, 2H, *o*-BnO **CH**₂), 3.86 (s, 2H, CO₂**CH**₃)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 166.8 (q, CO₂**CH**₃), 152.8 (q, Ph **C**-2), 148.3 (q, Ph **C**-3), 137.4 (q, *o*-BnO **C**-1), 136.6 (q, *m*-BnO **C**-1), 128.5 (t, *o*/*m*-BnO **CH**-3,5), 128.2 (t, *m*-BnO **CH**-2,6), 128.0 (t, *o*-BnO **CH**-4), 127.9 (t, *m*-BnO **CH**-4), 127.5 (t, *o*-BnO **CH**-2,6), 126.9 (q, Ph **C**-1), 123.9 (t, Ph **CH**-5), 122.9 (t, Ph **CH**-6), 118.1 (t, Ph **CH**-4), 75.6 (s, *o*-BnO **CH**₂), 71.3 (s, *m*-BnO **CH**₂), 52.1 (p, CO₂**CH**₃)

MS (FAB+, NBA-Matrix), m/z (%): 371.3 (3) [M+Na]⁺, 348.3 (35) [M]⁺

Elementaranalyse: Berechnet (%): C 75.84 H 5.79 N 0.00

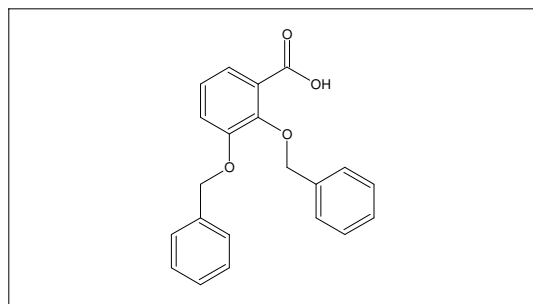
Gefunden (%): C 75.90 H 5.84 N 0.00

IR (KBr), ν [cm^{-1}]: 3064, 3032, 2949, 2880, 1730, 1580, 1489, 1474, 1433, 1374, 1263, 1147, 1083, 979, 916, 861, 783, 754, 697

UV/VIS (DCM, c = 0.042 mg/ml), λ_{max} [nm] (log ϵ): 246 (3.55), 294 (3.42)

Präparativer Teil

2,3-Bis(benzyloxy)benzoesäure (69)



Summenformel: $C_{21}H_{18}O_4$
Molmasse: 334.37

Ansatz:

	M [g·mol ⁻¹]	ρ_{20} [g·cm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Methyl-2,3-bis(benzyloxy)benzoat	348.39		2.090		6.0
2M wässr. NaOH-Lösung				6.0	12.0
Methanol		0.791		24.0	

Synthesebeschreibung:

In einem Rundkolben mit Rückflusskühler unter Argon-Schutzgas wird Methyl-2,3-bis(benzyloxy)benzoat in Methanol gelöst und bei Raumtemperatur wird 2M wässrige Natriumhydroxidlösung zugegeben. Die Reaktionsmischung wird durch ein Ölbad (100 °C) auf Siedetemperatur geheizt und weitere 45 Minuten heiß gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und es wird Wasser (100 ml) und dann 2M wässrige Salzsäure (15 ml) zugegeben. Das Produkt wird mit Dichlormethan extrahiert (2x je 100 ml). Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird im Feinvakuum getrocknet.

Habitus: weißer Feststoff; Ausbeute: 1.943 g (5.81 mmol), 96.9% d. Th.

DC: $R_F = 0.24$ (SiO₂, PE-EtOAc 4:1); Detektion: UV-Licht (254 nm)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 7.65 (dd, 1H, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, Ph **CH-6**), 7.42-7.28 (m, 5H, BnO **CH**), 7.26 (s, 5H, BnO **CH**), 7.18 (dd, 1H, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, Ph **CH-4**), 7.10 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, Ph **CH-5**), 5.18 (s, 2H, *m*-BnO **CH**₂), 5.11 (s, 2H, *o*-BnO **CH**₂)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 165.3 (q, **CO**₂H), 151.3 (q, Ph **C-2**), 147.1 (q, Ph **C-3**), 135.8 (q, *o*-BnO **C-1**), 134.7 (q, *m*-BnO **C-1**), 129.2 (t, *o/m* BnO **CH-3,5**), 128.79 (t, *m*-BnO **CH-2,6**), 128.77 (t, *o*-BnO **CH-2,6**), 128.5 (t, *o*-BnO **CH-4**), 127.7 (t, *m*-BnO **CH-4**), 125.0 (t, Ph **CH-5**), 124.4 (t, Ph **CH-6**), 123.1 (q, Ph **C-1**), 119.0 (t, Ph **CH-4**), 77.1 (s, *o*-BnO **CH**₂), 71.5 (s, *m*-BnO **CH**₂)

MS (EI-Positiv), m/z (%): 334.2 (3), 243.1 (4), 225.1 (1), 181.2 (23), 91.1 (100), 65.2 (7)

Elementaranalyse: Berechnet (%): C 75.43 H 5.43 N 0.00

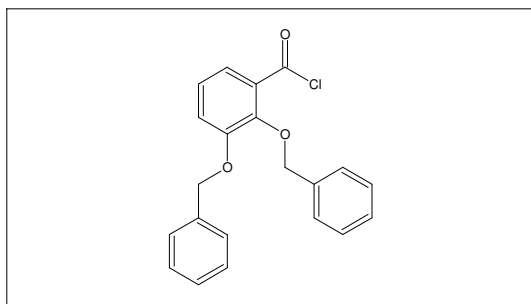
Gefunden (%): C 75.33 H 5.47 N 0.00

IR (KBr), ν [cm⁻¹]: 3442, 3063, 3032, 2876, 2675, 2976, 1694, 1599, 1577, 1498, 1474, 1455, 1415, 1378, 1313, 1262, 1220, 1036, 967, 767, 752, 698

UV/VIS (DCM, c = 0.018 mg/ml), λ_{\max} [nm] (log ϵ): 246 (3.80), 300 (3.65)

Präparativer Teil

2,3-Bis(benzyloxy)benzoylchlorid (70)



Summenformel: $C_{21}H_{17}ClO_3$
Molmasse: 352.81

Ansatz:

	$M [g \cdot mol^{-1}]$	$\rho_{20} [g \cdot cm^{-3}]$	$m [g]$	$V [ml]$	$n [mmol]$
2,3-Bis(benzyloxy)benzoesäure	334.37		0.669		2.0
Thionylchlorid	118.97	1.635	23.794	14.6	200.0

Synthesebeschreibung:

In einem Rundkolben mit Rückflusskühler unter Argon-Schutzgas werden 2,3-Bis(benzyloxy)benzoesäure und Thionylchlorid vorgelegt. Die Reaktionslösung wird auf Siedetemperatur geheizt (Ölbadtemperatur: 90 °C) und sie wird unter intensivem Rückfluss 2 weitere Stunden gerührt. Das Gemisch wird dann abkühlen gelassen und im Vakuum eingedampft. Das zurückgebliebene Öl wird im Vakuum (0.5-1.0 mbar, 50 °C, 1 Stunde) getrocknet und unter Argon-Schutzgas gelagert.

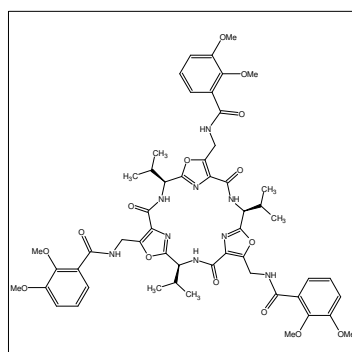
Habitus: leicht gelbliches, klares Öl; Ausbeute: 0.701 g (1.99 mmol), 99.4% d. Th.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 7.61 (dd, 1H, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, Ph **CH-6**), 7.49-7.34 (m, 10H, o/m-BnO **CH-2,3,4,5,6**), 7.27 (dd, 1H, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, Ph **CH-4**), 7.17 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, Ph **CH-5**), 5.19 (s, 2H, m-BnO **CH₂**), 5.16 (s, 2H, o-BnO **CH₂**)

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 164.7 (q, **COCl**), 152.7 (q, Ph **C-3**), 148.0 (q, Ph **C-2**), 136.5 (q, m-BnO **C-1**), 136.0 (q, o-BnO **C-1**), 128.79 (t, m-BnO **CH-3,5**), 128.65 (t, o-BnO **CH-3,5**), 128.32 (t, o-BnO **CH-2,6**), 128.26 (t, o-BnO **CH-4**), 128.19 (t, m-BnO **CH-4**), 127.5 (t, m-BnO **CH-2,6**), 124.4 (t, Ph **CH-5**), 124.0 (t, Ph **CH-6**), 119.8 (t, Ph **CH-4**), 75.7 (s, o-BnO **CH₂**), 71.4 (s, m-BnO **CH₂**)

Präparativer Teil

(4S,11S,18S)-Tris(1-methylethyl)-7,14,21-tris[(2,3-dimethoxybenzoyl)aminomethyl]-2,9,16-trioxo-3,10,17,22,23,24-hexaaza-6,13,20-trioxatetracyclo[17.2.1.1^{5,8}.1^{12,15}]tetracosa-1(21),5(23),7,12(24),14,19(22)-hexaen (71a)



Summenformel: $C_{54}H_{63}N_9O_{15}$
Molmasse: 1078.13

Ansatz:

	M [g·mol ⁻¹]	ρ_{20} [g·cm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Plattform 59a	975.96		0.098		0.10
Dichlormethan		1.336		10	
Tetrahydrofuran		0.889		10	
Ethanol				5	
Hydrazinmonohydrat	50.06	1.032	0.250	0.24	5
2,3-Dimethoxybenzoylchlorid	200.62		0.201		1.0
Triethylamin	101.19	0.726	0.152		1.5
Dichlormethan		1.336		30.0	

Synthesebeschreibung:

Die Plattform wird in Dichlormethan gelöst, dann werden Tetrahydrofuran, Ethanol und Hydrazinhydrat zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon-Schutzgas gerührt. Zur weiteren Umsetzung wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingedampft und im Vakuum getrocknet (0.5 mbar, 50°C, 120 Minuten). Der Rückstand im Kolben wird unter Argon-Schutzgas mit Dichlormethan (25 ml) bedeckt und bei intensivem Rühren bei Raumtemperatur werden innerhalb von 5 Minuten zunächst eine Lösung des Säurechlorids in Dichlormethan (2 ml), dann Triethylamin in Dichlormethan (3 ml) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird weitere 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird zum Gemisch Methanol (10 ml) gegeben, das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt wird durch Säulenchromatographie aufgereinigt (Adsorbensfüllung: ca. 50 g Kieselgel, Eluent: DCM-EtOAc-MeOH 75:25:0 75:25:5).

Habitus: weißer Feststoff; Ausbeute: 0.099 g (0.092 mmol), 92.2% d. Th.

DC: $R_F = 0.29-0.31$ (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:3); $R_F = 0.48-0.55$ (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:5); Detektion: UV-Licht

¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 8.69 (t, 1H, J = 6.0 Hz, CONHCH₂), 8.17 (d, 1H, J = 7.9 Hz, CONH), 7.67 (dd, 1H, J₁ = 7.9 Hz, J₂ = 1.6 Hz, Ph CH-6), 7.11 (t, 1H, J = 7.9 Hz, Ph CH-5), 7.02 (dd, 1H, J₁ = 7.9 Hz, J₂ = 1.6 Hz, Ph CH-4), 5.087 (dd, 1H, J₁ = 15.8 Hz, J₂ = 6.3 Hz, CONHCH₂), 5.087 (dd, 1H, J₁ = 7.9 Hz, J₂ = 4.7 Hz, Val α -CH), 4.94 (dd, 1H, J₁ = 15.8 Hz, J₂ = 6.3 Hz, CONHCH₂), 3.86 (s, 6H, CH₃O-1 und 2), 2.37-2.30 (m, 1H, Val β -CH), 1.04 (d, 3H, J = 6.6 Hz, Val CH₃), 1.01 (d, 3H, J = 6.6 Hz, Val CH₃)

¹³C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 165.2 (q, CONHCH₂), 161.5 (q, Oxazol C-2), 160.4 (q, CONH), 153.2 (q, Oxazol C-5), 152.6 (q, Ph C-3), 147.7 (q, Ph C-2), 130.0 (q, Oxazol C-4), 126.0 (q, Ph C-1), 124.2 (t, Ph CH-5), 122.8 (t, Ph CH-6), 115.7 (t, Ph CH-4), 61.4 (p, CH₃O-2), 56.0 (p, CH₃O-3), 53.1 (p, Val α -CH), 34.2 (s, CONHCH₂), 33.5 (t, Val β -CH), 18.4 (p, Val CH₃), 18.2 (p, Val CH₃)

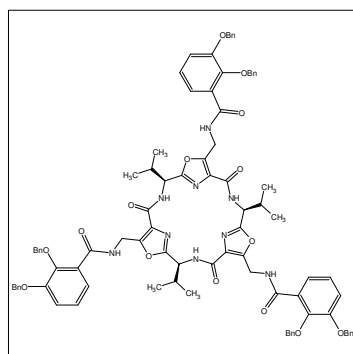
HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 1078.4561 (+4.5) [M+H]⁺, 1100.4422 (+8.6) [M+Na]⁺

Präparativer Teil

UV/VIS (DCM, $c = 0.075 \text{ mg/ml}$), $\lambda_{\text{max}} [\text{nm}]$ ($\log \epsilon$): 296 (3.912)

CD (DCM, $c = 0.030 \text{ mg/ml}$), $\lambda [\text{nm}]$ ($\Delta\epsilon [\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}]$): 245 (0.0), 250 (+8.6), 270 (0.0)

(4S,11S,18S)-Tris(1-methylethyl)-7,14,21-tris{[2,3-bis(benzyloxy)benzoyl]aminomethyl}-2,9,16-trioxo-3,10,17,22,23,24-hexaaza-6,13,20-trioxatetracyclo[17.2.1.15.8.112.15]tetracosa-1(21),5(23),7,12(24),14,19(22)-hexaen (71b)



Summenformel:

$\text{C}_{90}\text{H}_{87}\text{N}_9\text{O}_{15}$

Molmasse:

1534.71

Ansatz:

	$M [\text{g mol}^{-1}]$	$\rho_{20} [\text{g cm}^{-3}]$	$m [\text{g}]$	$V [\text{ml}]$	$n [\text{mmol}]$
Plattform 59a	975.96		0.098		0.10
Dichlormethan		1.336		10	
Tetrahydrofuran		0.889		10	
Ethanol				5	
Hydrazinmonohydrat	50.06	1.032	0.250	0.24	5
2,3-Bis(benzyloxy)benzoylchlorid	352.81		0.353		1.0
Triethylamin	101.19	0.726	0.152		1.5
Dichlormethan		1.336		30.0	

Synthesebeschreibung:

Die Plattform wird in Dichlormethan gelöst, dann werden Tetrahydrofuran, Ethanol und Hydrazinhydrat zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon-Schutzgas gerührt. Zur weiteren Umsetzung wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingedampft und im Vakuum getrocknet (0.5 mbar, 60°C, 120 Minuten). Der Rückstand im Kolben wird unter Argon-Schutzgas mit Dichlormethan (25 ml) bedeckt und bei intensivem Rühren bei Raumtemperatur werden innerhalb von 5 Minuten zunächst eine Lösung des Säurechlorids in Dichlormethan (2 ml), dann Triethylamin in Dichlormethan (3 ml) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird weitere 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird zum Gemisch Methanol (10 ml) gegeben, das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt wird durch Säulenchromatographie aufgereinigt (Adsorbensfüllung: ca. 50 g Kieselgel, $d = 20 \text{ mm} \times l = 350 \text{ mm}$; Eluent: EtOAc-MeOH 100:0 100:3).

Habitus: farbloser Feststoff; Ausbeute: 0.094 g (0.061 mmol), 61.2% d. Th.

DC: $R_F = 0.18-0.24$ (SiO_2 , DCM-EtOAc 75:25); $R_F = 0.64-0.71$ (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:3); Detektion: UV-Licht

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), $\delta [\text{ppm}]$: 8.55 (t, 1H, $J = 5.8 \text{ Hz}$, CONHCH₂), 8.17 (d, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$, CONH), 7.71 (dd, 1H, $J_1 = 5.7 \text{ Hz}$, $J_2 = 3.9 \text{ Hz}$, Ph CH-6), 7.44-7.41 (dd, $J_1 = 8.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.5 \text{ Hz}$, 2H, α -BnO CH-2,6), 7.39-7.33 (m, 3H, BnO CH-3,4,5), 7.22-7.20 (dd, $J_1 = 7.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.8 \text{ Hz}$, m -BnO CH-2,6), 7.18-7.12 (m, 5H, BnO CH-3,4,5, Ph CH-4,5), 5.12 (s, 2H, α -BnO CH₂), 5.08 (d, 1H, $J = 10.6 \text{ Hz}$, m -BnO CH₂), 5.05 (d, 1H, $J = 10.6 \text{ Hz}$, m -BnO CH₂), 5.01 (dd, 1H, $J_1 = 15.9 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.3 \text{ Hz}$, CONHCH₂), 4.99 (dd, 1H, $J_1 = 7.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 4.6 \text{ Hz}$, Val α -CH), 4.86 (dd, 1H, $J_1 = 15.9 \text{ Hz}$, $J_2 = 5.4 \text{ Hz}$,

Präparativer Teil

CONHCH_2), 2.32-2.26 (dq, $J_1 = 11.6$, $J_2 = 6.8$ Hz, 1H, Val $\beta\text{-CH}$), 1.00 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, Val CH_3), 0.97 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, Val CH_3)

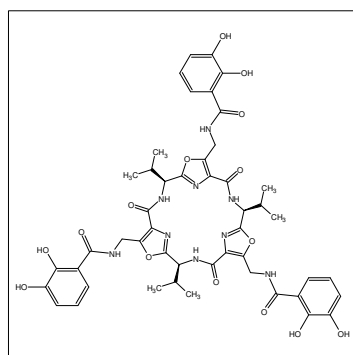
^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]: 165.1 (q, CONHCH_2), 161.5 (q, Oxazol **C-2**), 160.1 (q, CONH), 152.6 (q, Oxazol **C-5**), 151.7 (q, Ph **C-2**), 146.7 (q, Ph **C-3**), 136.3 (q, *o*-BnO **C-1**), 136.0 (q, *m*-BnO **C-1**), 129.8 (q, Oxazol **C-4**), 128.55 (t, BnO CH), 128.51 (t, BnO CH), 128.36 (t, BnO CH), 128.13 (t, BnO CH), 127.5 (t, BnO CH), 126.9 (q, Ph **C-1**), 124.3 (t, Ph CH-5), 123.2 (t, Ph CH-6), 117.3 (t, Ph CH-4), 76.1 (s, *m*-BnO CH_2), 71.2 (s, *o*-BnO CH_2), 53.0 (t, Val $\alpha\text{-CH}$), 34.1 (s, CONHCH_2), 33.4 (t, Val $\beta\text{-CH}_3$), 18.3 (p, Val CH_3), 18.1 (p, Val CH_3)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 1535.6483 (+5.7) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1557.6309 (+6.3) $[\text{M}+\text{Na}]^+$

UV/VIS (DCM, $c = 0.138$ mg/ml), λ_{max} [nm] (log ϵ): 296 (3.932)

CD (DCM, $c = 0.069$ mg/ml), λ [nm] ($\Delta\epsilon$ [$\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$]): 244 (0.0), 250 (+10.1), 275 (0.0)

(4*S*,11*S*,18*S*)-Tris(1-methylethyl)-7,14,21-tris[2,3-dihydroxybenzoyl]aminomethyl-2,9,16-trioxo-3,10,17,22,23,24-hexaaza-6,13,20-trioxatetracyclo[17.2.1.1^{5,8}.1^{12,15}]tetracosa-1(21),5(23),7,12(24),14,19(22)-hexaen (13)



Summenformel:

$\text{C}_{48}\text{H}_{51}\text{N}_9\text{O}_{15}$

Molmasse:

993.97

Ansatz für die Alternative ausgehend von **71a**:

	M [g mol^{-1}]	ρ_{20} [g cm^{-3}]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Plattform 71a	1078.13		0.054		0.05
Bortribromid-Lsg. in Dichlormethan (1M)				1.5	1.5
Dichlormethan		1.336		50	

Synthesebeschreibung:

Die Plattform wird in Dichlormethan unter Argon-Schutzgas gelöst und die Lösung wird auf 0°C abgekühlt. Bortribromid wird zugegeben und die Mischung wird 15 Stunden lang bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach Komplettieren der Reaktion wird Methanol (5 ml) zugegeben, die entstandene Lösung am Rotationsverdampfer eingeengt und dreimal mit (jeweils 5 ml) Methanol gestrippt. Der gelb-braune Rückstand wird zweimal mit (jeweils 5 ml) DCM bedeckt und dekantiert, dann im Feinvakuum (0.5 mbar, 40°C, 120 Minuten) getrocknet.

Habitus: heller Feststoff; Ausbeute: 0.048 g (0.049 mmol), 96.4% d. Th.

Ansatz für die Alternative ausgehend von **71b**:

	M [g mol^{-1}]	ρ_{20} [g cm^{-3}]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Plattform 71b	1534.71		0.031		0.020
Methanol		0.791		50	
Palladiumkatalysator auf Aktivkohle (10%)			0.050		

Synthesebeschreibung:

Die Plattform wird in Methanol gelöst und der Palladiumkatalysator wird vorsichtig zugegeben. Das Gemisch wird 24 Stunden lang bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck

Präparativer Teil

gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Katalysator abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und getrocknet. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung verwendet.

Habitus: weißer Feststoff; Ausbeute: 0.019 g (0.019 mmol), 95.6% d. Th.

^1H -NMR (500 MHz, MeOH- d_4), δ [ppm]: 7.16 (dd, 1H, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz, Ph **CH-6**), 6.89 (dd, 1H, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz, Ph **CH-4**), 6.66 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, Ph **CH-5**), 5.10 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, Val α -**CH**), 4.88 (s, 2H, **CONHCH₂**), 2.32-2.25 (q/q, 1H, $J = 6.9$ Hz, Val β -**CH**), 0.99 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, Val **CH₃**), 0.92 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, Val **CH₃**)

^{13}C -NMR (125 MHz, MeOH- d_4), δ [ppm]: 171.5 (q, **CONHCH₂**), 162.8 (q, Oxazol **C-2**), 162.0 (q, **CONH**), 154.2 (q, Oxazol **C-5**), 150.4 (q, Ph **C-2**), 147.4 (q, Ph **C-3**), 130.8 (q, Oxazol **C-4**), 119.9 (t, Ph **CH-4**), 119.7 (t, Ph **CH-5**), 118.8 (t, Ph **CH-6**), 116.3 (q, Ph **C-1**), 54.5 (t, Val α -**CH**), 35.4 (s, **CONHCH₂**), 34.7 (t, Val β -**CH₃**), 18.7 (p, Val **CH₃**), 18.5 (p, Val **CH₃**)

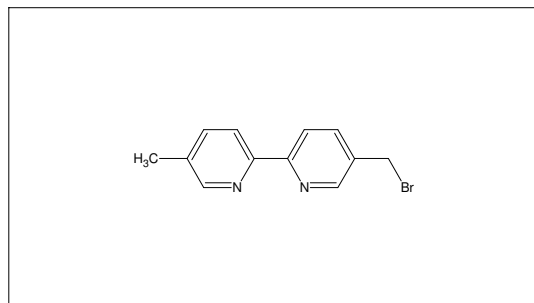
HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 994.3521 (-5.6) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1016.3441 (+4.4) $[\text{M}+\text{Na}]^+$

HRMS (ESI-negativ), m/z (Δ mmu): 992.3451 (+1.9) $[\text{M}-\text{H}]^-$

Präparativer Teil

6.5. Synthese des Trisbipyridyl-Liganden

5-Brommethyl-5'-methyl-2,2'-bipyridin (**73**)



Summenformel: $C_{12}H_{11}BrN_2$
 Molmasse: 263.13

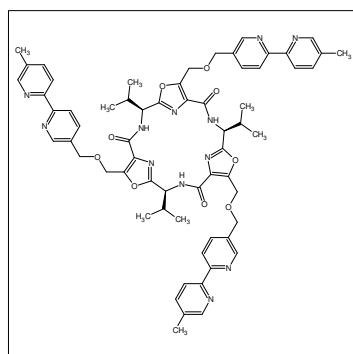
Die Substanz wurde nach der literaturbekannten Vorschrift hergestellt.¹⁹⁹

Habitus: leicht gelblicher Feststoff

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 8.67 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, **CH-6**), 8.51 (dt, 1H, $J_1 = 2.2$ Hz, $J_2 = 0.7$ Hz, **CH-6'**), 8.37 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, **CH-3**), 8.29 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, **CH-3'**), 7.84 (dd, 1H, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, **CH-4**), 7.64 (ddd, 1H, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, $J_3 = 0.7$ Hz, **CH-4'**), 4.53 (s, 2H, **CH₂Br**), 2.40 (s, 3H, **CH₃**)

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 156.0 (q, **C-2**), 152.8 (q, **C-2'**), 149.52 (t, **CH-6'**), 149.23 (t, **CH-6**), 137.69 (t, **CH-4'**), 137.56 (t, **CH-4**), 133.83 (q, **C-5'**), 133.33 (q, **C-5**), 120.84 (t, **CH-3'**), 120.79 (t, **CH-3**), 29.7 (s, **CH₂Br**), 18.4 (p, **CH₃**)

(4*S*,11*S*,18*S*)-Tris(1-methylethyl)-7,14,21-tris[(5,5'-dimethyl-2,2'-bipyrid-5-yloxy)methyl]-2,9,16-trioxo-3,10,17,22,23,24-hexaaza-6,13,20-trioxatetracyclo[17.2.1.1^{5,8}.1^{12,15}]tetracosa-1(21),5(23),7,12(24),14,19(22)-hexaen (**14**)



Summenformel: $C_{63}H_{66}N_{12}O_9$
 Molmasse: 1135.27

Ansatz:

	M [g mol^{-1}]	ρ_{20} [g cm^{-3}]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
NaH-Suspension in Weissöl (60%)	24.00		0.024		0.60
Tetrahydrofuran		0.889		2	
Plattform 1a	588.61		0.059		0.10
Tetrahydrofuran		0.889		6	
5-Brommethyl-5'-methyl-2,2'-bipyridin	263.13		0.158		0.60

Synthesebeschreibung:

NaH wird in einem Schlenk Kolben unter Argon-Schutzgas in wasserfreiem THF suspendiert und die Suspension wird auf 0°C abgekühlt. Durch ein Septum mit Hilfe einer Spritze wird eine Lösung der

Präparativer Teil

Trihydroxyplattform **1a** in THF langsam (in 2-3 Minuten) zugetropft, wobei eine leicht gelbliche, klare Lösung entsteht. Die Reaktionslösung wird 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann wird 5-Brommethyl-5'-methyl-2,2'-bipyridin als Feststoff zugegeben und die Mischung wird unter Rückfluss 12 Stunden lang gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung eingedampft und das Produkt wird durch Säulenchromatographie auf Aluminiumoxid (Brockmann IV, neutral) isoliert.

Habitus: farbloser Feststoff, Ausbeute: 0.037 g (0.033 mmol), 33.1% d. Th.

DC: $R_F = 0.13-0.20$ (Alox BN, NH-EtOAc 50:50); $R_F = 0.25-0.33$ (Alox BN, NH-EtOAc 40:60); $R_F = 0.45-0.53$ (Alox BN, NH-EtOAc 30:70); Detektion: UV-Licht

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ [ppm]: 8.59 (s, 1H, Bipy **CH-6**), 8.47 (s, 1H, Bipy **CH-6'**), 8.31 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, Bipy **CH-3**), 8.23 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, Bipy **CH-3'**), 8.19 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, Amid **NH**), 7.78 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, Bipy **CH-4**), 7.59 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, Bipy **CH-4'**), 5.13 (dd, 1H, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, Val α -**CH**), 5.01 (s, 2H, **CH₂OCH₂Bipy**), 4.68 (s, 2H, **CH₂OCH₂Bipy**), 2.39-2.33 (m, 1H, Val β -**CH**), 2.38 (s, 3H, Bipy **CH₃**), 1.07 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, Val **CH₃**), 1.03 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, Val **CH₃**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]: 162.6 (q, Oxazol **C-2**), 160.0 (q, **CONH**), 155.8 (q, Bipy **C-2**), 153.2 (q, Bipy **C-2'**), 151.7 (q, Oxazol **C-5**), 149.5 (t, Bipy **CH-6'**), 148.5 (t, Bipy **CH-6**), 137.5 (t, Bipy **CH-4'**), 136.4 (t, Bipy **CH-4**), 133.5 (q, Bipy **C-5'**), 132.8 (q, Bipy **C-5**), 131.4 (q, Oxazol **C-4**), 120.6 (t, Bipy **CH-3'**), 120.5 (t, Bipy **CH-3**), 70.3 (s, **CH₂OCH₂Bipy**), 61.5 (s, **CH₂OCH₂Bipy**), 53.2 (t, Val α -**CH**), 33.6 (t, Val β -**CH**), 18.45 (p, Bipy **CH₃**), 18.33 (p, 2x Val **CH₃**)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 1135.5212 (+6.4) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1157.5017 (+4.9) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 568.2644 (+3.3) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, 579.2546 (+2.6) $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^{2+}$, 590.2393 (-3.7) $[\text{M}+2\text{Na}]^{2+}$

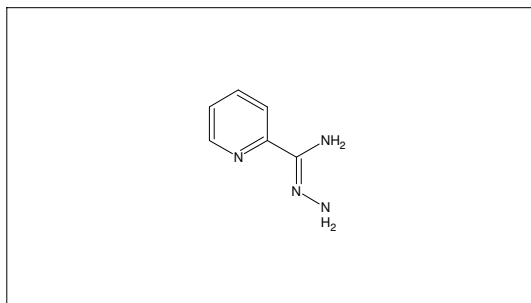
UV-VIS (MeOH- H_2O 1:1, $c = 0.0114$ mg/ml), λ_{max} [nm] ($\log \epsilon$): 236 (5.06), 274 (Sch., 4.77), 292 (4.98), 300 (Sch., 4.91)

CD (MeOH- H_2O 1:1, $c = 0.0114$ mg/ml), λ [nm] ($\Delta\epsilon$ [$\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$]): 218 (0), 235 (-125.9), 253 (0), 263 (+22.2), 285 (0), 295 (-7.3), 302 (0), 318 (+76.3)

Präparativer Teil

6.6. Syntheseversuch des Pyridyltriazol-Liganden

2-Pyridylamidrazon (**75**)



Summenformel: $C_6H_6N_4$
Molmasse: 136.15

Ansatz:

	M [$g\text{mol}^{-1}$]	ρ_{20} [$g\text{cm}^{-3}$]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
2-Cyanopyridin	104.11		10.411		100.0
Hydrazinmonohydrat	50.05	1.029	7.508	7.3	150.0
Ethanol		0.789		30	

Synthesebeschreibung:

Das 2-Cyanopyridin wird in Ethanol gelöst, Hydrazinhydrat wird zugegeben und die Reaktionslösung wird bei Raumtemperatur 24 Stunden lang gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Ethanol im Rotationsverdampfer entfernt und dem öligen Rückstand wird Diethylether (50 ml) gegeben, wodurch das Produkt auskristallisiert. Die Suspension wird im Eiswasser 15 Minuten lang gekühlt und durch eine G3-Fritte abfiltriert. Der Feststoff wird mit eiskaltem Diethylether auf der Fritte gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Habitus: farblose Nadeln; Ausbeute: 12.257 g (90.0 mmol), 90.0% d. Th.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3), δ [ppm]: 8.50 (ddd, $J_1 = 4.7$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, $J_3 = 0.9$ Hz, 1H, Pyr **CH-6**), 8.00 (dt, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 0.9$ Hz, 1H, Pyr **CH-4**), 7.68 (ddd, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, $J_3 = 1.6$ Hz, 1H, Pyr **CH-5**), 7.25 (ddd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz, $J_3 = 1.3$ Hz, 1H, Pyr **CH-3**), 5.28 (br s, 2H), 4.20 (br s, 2H)

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]: 150.8 (q, **C=N**), 148.6 (q, Pyr **C-2**), 147.9 (t, Pyr **CH-6**), 136.3 (t, Pyr **CH-4**), 123.7 (t, Pyr **CH-5**), 119.6 (t, Pyr **CH-3**)

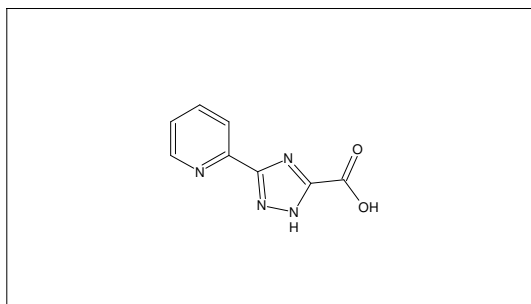
HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 137.0822 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (-0.8), 159.0641 (+0.1) [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$

IR (KBr), ν [cm^{-1}]: 3447, 3288, 3188, 3050, 3003, 2963, 1638, 1589, 1562, 1469, 1438, 1381, 1286, 1163, 1115, 1061, 994, 922, 830, 787, 741, 660, 622

UV/VIS (MeOH, c = 0.020 mg/ml), λ_{max} [nm] (log ϵ): 215 (3.518), 292 (3.441)

Präparativer Teil

3-Carboxy-5-(pyrid-2'-yl)-2H-1,2,4-triazol (**76b**)



Summenformel: $C_8H_6N_4O_2$
Molmasse: 190.16

Ansatz:

	$M [g \cdot mol^{-1}]$	$\rho_{20} [g \cdot cm^{-3}]$	$m [g]$	$V [ml]$	$n [mmol]$
2-Pyridylamidrazon	136.15		6.808		50.0
Diethyloxalat	146.14	1.08	29.228	27.1	200.0
Ethanol		0.789		50.0	

Synthesebeschreibung:

Das Edukt, Diethyloxalat und Ethanol werden in einem Rundkolben mit Rückflusskühler vorgelegt und die Reaktionslösung wird 60 Minuten lang unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wird lauwarm durch eine G3-Fritte abfiltriert. Der abfiltrierte Feststoff entspricht der Carbonsäure **76b** und wird im Vakuum getrocknet. Die Mutterlauge wird zur Gewinnung des Esters **76a** aufgehoben (Beschreibung auf der nächsten Seite).

Habitus: gelbes Pulver; Ausbeute: 1.158 g (6.09 mmol), 12.2% d. Th.

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]: 12.54 (br s, 1H, CO_2H), 12.04 (br s, 1H, NH), 8.66 (ddd, 1H, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz, $J_3 = 1.0$ Hz, Pyr **CH-6**), 8.01 (dt, 1H, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, Pyr **CH-3**), 7.97 (td, 1H, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, Pyr **CH-4**), 7.54 (ddd, 1H, $J_1 = 7.3$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, $J_3 = 1.3$ Hz, Pyr **CH-5**)

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]: 155.6 (q, CO_2H), 155.1 (q, Triazol **C-3**), 148.6 (t, Pyr **CH-6**), 147.2 (q, Pyr **C-2**), 139.9 (q, Triazol **C-5**), 137.7 (t, Pyr **CH-4**), 125.3 (t, Pyr **CH-5**), 120.6 (t, Pyr **CH-3**)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 191.0564 (-0.9) $[M+H]^+$, 213.0383 (+0.2) $[M+Na]^+$

Elementaranalyse:

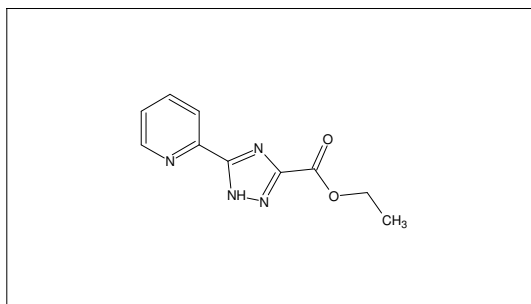
Berechnet (%):	C 50.53	H 3.18	N 29.46
Gefunden (%):	C 50.56	H 3.49	N 30.15

IR (KBr), ν [cm^{-1}]: 3425, 3271, 3194, 3165, 3124, 3095, 2952, 2917, 1703, 1617, 1587, 1463, 1421, 1376, 1191, 1065, 997, 977, 807, 773, 748, 716, 669, 636

UV/VIS (MeOH, $c = 0.0064$ mg/ml), λ_{max} [nm] (log ϵ): 211 (4.119), 270 (Sch., 4.044), 290 (Sch., 4.132), 298 (4.146), 308 (Sch., 4.057), 322 (Sch., 3.729)

Präparativer Teil

3-(Ethoxycarbonyl)-5-(pyrid-2'-yl)-1*H*-1,2,4-triazol (**76a**)



Summenformel: $C_{10}H_{10}N_4O_2$
Molmasse: 218.21

Gewinnung:

Nach dem Entfernen der Triazolcarbonsäure **76b** durch Filtration wird die Mutterlauge im Vakuum eingedampft und der Triazolethylester **76a** wird durch Flashchromatographie auf Kieselgel (ca. 100 g, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:0 75:25:10) gewonnen.

Habitus: gelbes Pulver; Ausbeute: 6.255 g (28.5 mmol), 57.1% d. Th.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]: 15.40 (br s, 1H, **NH**), 8.73 (ddd, 1H, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz, $J_3 = 0.9$ Hz, Pyr **CH-6**), 8.13 (dt, 1H, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 1.1$ Hz, Pyr **CH-3**), 8.02 (td, 1H, $J_1 = 7.7$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz, Pyr **CH-4**), 7.57 (ddd, 1H, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, $J_3 = 1.1$ Hz, Pyr **CH-5**), 4.36 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.33 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]: 159.6 (q, CO_2Et), 155.0 (q, Triazol **C-5**), 154.6 (q, Triazol **C-3**), 149.6 (t, Pyr **CH-6**), 145.5 (q, Pyr **C-2**), 138.0 (t, Pyr **CH-4**), 125.5 (t, Pyr **CH-5**), 121.6 (t, Pyr **CH-3**), 61.0 (s, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.0 (p, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 219.0877 (+0.1) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 241.0696 (+0.1) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 459.1500 (+0.1) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$

Elementaranalyse:

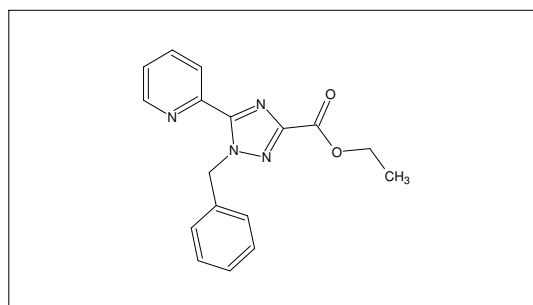
Berechnet (%):	C 55.04	H 4.62	N 25.68
Gefunden (%):	C 55.19	H 4.79	N 25.48

IR (KBr), ν [cm^{-1}]: 3443, 3166, 3093, 2990, 1734, 1610, 1592, 1571, 1553, 1482, 1464, 1448, 1410, 1397, 1354, 1309, 1277, 1234, 1216, 1156, 1135, 1115, 1093, 1027, 1002, 849, 800, 743, 717, 669, 620

UV/VIS (MeOH, $c = 0.0081$ mg/ml), λ_{max} [nm] (log ϵ): 242 (4.074), 276 (3.969), 283 (Sch., 3.893)

Präparativer Teil

1-Benzyl-3-(ethoxycarbonyl)-5-(pyrid-2'-yl)-1,2,4-triazol (**80b**)



Summenformel: $C_{17}H_{16}N_4O_2$
 Molmasse: 308.33

Ansatz:

	M [g·mol ⁻¹]	ρ_{20} [g·cm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Natriumhydrid (Suspension in Weißöl, 60%)	23.99		0.240		6.0
N,N-Dimethylformamid		0.949		3.0	
Triazolester 76a	218.21		1.091		5.0
N,N-Dimethylformamid		0.949		5.0	
Benzylbromid	171.04	1.438	1.026		6.0
N,N-Dimethylformamid		0.949		2.0	

Synthesebeschreibung:

Natriumhydrid wird in einem Kolben unter Argon-Schutzgas vorgelegt, in trockenem DMF suspendiert und auf 0°C abgekühlt. Die Lösung des Triazolesters in DMF wird tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung wird weitere 60 Minuten ohne Kühlung gerührt. Die entstandene klare Lösung wird auf 0°C abgekühlt und Benzylbromid in DMF wird zugetropft. Nach weiteren 60 Minuten Rühren ohne Kühlung wird die Reaktionsmischung mit Wasser (100 ml) vermischt und mit Dichlormethan (4x je 50 ml) erschöpfend extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit ges. Natriumchloridlösung (1x 50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingedampft. Dem Rückstand werden die Reste von DMF im Feinvakuum (50°C, <1.0 mbar, 60 Minuten) entfernt und die beiden Produkte **80a** und **80b** werden mittels Säulenchromatographie getrennt (Adsorbens: ca. 100 g Kieselgel, d = 30 mm x l = 340 mm; Eluent: DCM-EtOAc 90:10 70:30).

Habitus: leicht gelblicher Feststoff; Ausbeute: 0.507 g (1.64 mmol), 27.4% d. Th.

DC: R_F = 0.33-0.42 (SiO₂, DCM-EtOAc 90:10); R_F = 0.58-0.63 (SiO₂, DCM-EtOAc 75:25); Detektion: UV-Licht

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 8.67 (ddd, 1H, J_1 = 4.8 Hz, J_2 = 1.8 Hz, J_3 = 0.9 Hz, Pyr **CH-6**), 8.32 (dt, 1H, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 1.0 Hz, Pyr **CH-3**), 7.81 (td, 1H, J_1 = 7.8 Hz, J_2 = 1.8 Hz, Pyr **CH-4**), 7.36 (ddd, 1H, J_1 = 7.6 Hz, J_2 = 4.8 Hz, J_3 = 1.2 Hz, Pyr **CH-5**), 7.32-7.29 (m, 2H, Bn **CH-2,6**), 7.27-7.22 (m, 3H, Bn **CH-3,4,5**), 6.20 (s, 2H, Bn **CH₂**), 4.51 (q, 2H, J = 7.1 Hz, CO₂**CH₂CH₃**), 1.45 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CO₂**CH₂CH₃**)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 160.0 (q, CO₂**Et**), 153.5 (q, Triazol **C-3**), 153.0 (q, Triazol **C-5**), 148.7 (t, Pyr **CH-6**), 146.9 (q, Pyr **C-2**), 137.1 (t, Pyr **CH-4**), 135.9 (q, Bn **C-1**), 128.5 (t, Bn **CH-3,5**), 127.95 (t, Bn **CH-2,6**), 127.90 (t, Bn **CH-4**), 124.8 (t, Pyr **CH-5**), 124.4 (t, Pyr **CH-3**), 62.0 (s, CO₂**CH₂CH₃**), 55.0 (s, Bn **CH₂**), 14.3 (p, CO₂**CH₂CH₃**)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 309.1368 (+2.2) [M+H]⁺, 331.1190 (+2.5) [M+H]⁺, 617.2656 (+3.7) [2M+H]⁺, 639.2478 (+3.9) [2M+Na]⁺

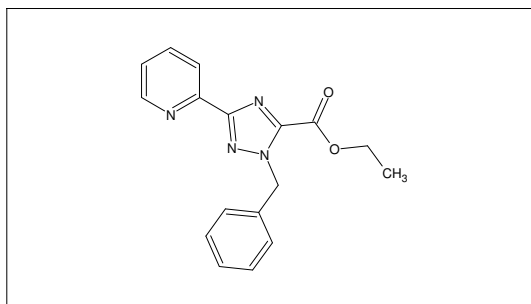
HRMS (ESI-negativ), m/z (Δ mmu): 307.1124 (-7.6) [M-H]⁻

IR (KBr), ν [cm⁻¹]: 3434, 3344, 3297, 3062, 3028, 2980, 2928, 1973, 1814, 1734, 1587, 1571, 1493, 1466, 1446, 1414, 1388, 1363, 1330, 1286, 1261, 1211, 1148, 1113, 1093, 1070, 1034, 995, 976, 908, 849, 800, 748, 733, 717, 704, 668, 625

UV/VIS (MeOH, c = 0.0092 mg/ml), λ_{\max} [nm] (log ϵ): 235 (4.171), 274 (3.999)

Präparativer Teil

2-Benzyl-3-(ethoxycarbonyl)-5-(pyrid-2'-yl)-1,2,4-triazol (**80a**)



Summenformel: $C_{17}H_{16}N_4O_2$
Molmasse: 308.33

Synthesebeschreibung: siehe **80b**

Habitus: leicht gelblicher Feststoff; Ausbeute: 0.626 g (2.03 mmol), 33.8% d. Th.

DC: $R_F = 0.20-0.25$ (SiO₂, DCM-EtOAc 90:10); $R_F = 0.27-0.35$ (SiO₂, DCM-EtOAc 75:25); Detektion: UV-Licht

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 8.70 (ddd, 1H, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, $J_3 = 0.9$ Hz, Pyr **CH-6**), 8.16 (dt, 1H, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 1.0$ Hz, Pyr **CH-3**), 7.73 (td, 1H, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, Pyr **CH-4**), 7.36-7.33 (m, 2H, Bn **CH-2,6**), 7.29-7.22 (m, 4H, Bn **CH-3,4,5** und Pyr **CH-5**), 5.84 (s, 2H, Bn **CH₂**), 4.42 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, **CO₂CH₂CH₃**), 1.37 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, **CO₂CH₂CH₃**)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 160.9 (q, Triazol **C-5**), 157.8 (q, **CO₂Et**), 150.0 (t, Pyr **CH-6**), 148.9 (q, Pyr **C-2**), 144.9 (q, Triazol **C-3**), 136.7 (t, Pyr **CH-4**), 135.2 (q, Bn **C-1**), 128.6 (t, Bn **CH-3,5**), 128.2 (t, Bn **CH-4**), 128.0 (t, Bn **CH-2,6**), 124.2 (t, Pyr **CH-5**), 122.0 (t, Pyr **CH-3**), 62.6 (s, **CO₂CH₂CH₃**), 54.8 (s, Bn **CH₂**), 14.1 (p, **CO₂CH₂CH₃**)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 309.1368 (+2.2) [M+H]⁺, 331.1190 (+2.5) [M+H]⁺, 617.2673 (+5.4) [2M+H]⁺, 639.2478 (+4.5) [2M+Na]⁺

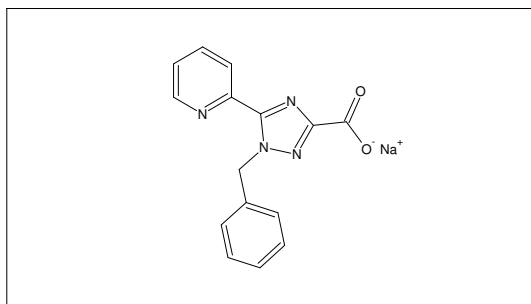
HRMS (ESI-negativ), m/z (Δ mmu): 307.1164 (-2.6) [M-H]⁻

IR (KBr), ν [cm⁻¹]: 3423, 3060, 3001, 2941, 2907, 2871, 2022, 1866, 1806, 1725, 1608, 1591, 1573, 1495, 1471, 1442, 1411, 1368, 1346, 1313, 1280, 1192, 1160, 1101, 1049, 1010, 995, 900, 859, 812, 781, 754, 729, 709, 693, 658, 620

UV/VIS (MeOH, $c = 0.0073$ mg/ml), λ_{\max} [nm] (log ϵ): 235 (4.271), 270 (4.050)

Präparativer Teil

1-Benzyl-5-(pyrid-2'-yl)-1,2,4-triazol-3-carbonsäure (81)



Summenformel: $C_{15}H_{11}N_4NaO_2$
Molmasse: 302.26

Ansatz:

	$M [g \cdot mol^{-1}]$	$\rho_{20} [g \cdot cm^{-3}]$	$m [g]$	$V [ml]$	$n [mmol]$
Triazolester 76b	308.33		0.308		1.0
Natriumhydroxid	40.01		0.040		1.0
Ethanol		0.789		5	

Synthesebeschreibung:

Das Edukt wird in einem Rundkolben unter Ar-Schutzgas vorgelegt, in Ethanol gelöst und bei Raumtemperatur wird Natriumhydroxid in fester Form zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 50°C erwärmt und weitere 3 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Mischung im Vakuum eingedampft und dem Rückstand wird Diethylether (50 ml) zugegeben. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit Diethylether (10 ml) gewaschen und getrocknet.

Habitus: leicht gelbliches Pulver; Ausbeute: 0.302 g (1.0 mmol), 100% d. Th.

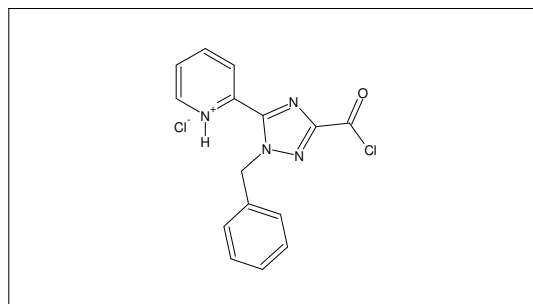
1H -NMR (500 MHz, D_2O), δ [ppm]: 8.60 (ddd, 1H, $J_1 = 4.9$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz, $J_3 = 0.9$ Hz, Pyr **CH-6**), 7.91 (td, 1H, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz, Pyr **CH-4**), 7.84 (dt, 1H, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 0.9$ Hz, Pyr **CH-3**), 7.49 (ddd, 1H, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, $J_3 = 1.2$ Hz, Pyr **CH-5**), 7.25-7.23 (m, 3H, Bn **CH-3,4,5**), 7.11-7.09 (m, 2H, Bn **CH-2,6**), 5.72 (s, 2H, Bn **CH₂**)

^{13}C -NMR (125 MHz, D_2O), δ [ppm]: 166.2 (q, $CO_2^-Na^+$), 158.1 (q, Triazol **C-3**), 153.5 (q, Triazol **C-5**), 149.5 (t, Pyr **CH-6**), 145.7 (q, Pyr **C-2**), 138.6 (t, Pyr **CH-4**), 135.8 (q, Bn **C-1**), 129.0 (t, (t, Bn **CH-3,5**), 128.3 (t, (t, Bn **CH-4**), 127.6 (t, (t, Bn **CH-2,6**), 125.9 (t, Pyr **CH-5**), 124.9 (t, Pyr **CH-3**), 53.8 (s, Bn **CH₂**)

UV/VIS (MeOH, $c = 0.0135$ mg/ml), λ_{max} [nm] (log ϵ): 245 (3.961), 277 (3.929)

Präparativer Teil

1-Benzyl-5-(pyrid-2'-yl)-1,2,4-triazol-3-carbonsäurechlorid-hydrochlorid (**82**)



Summenformel: $C_{15}H_{12}Cl_2N_4O$
Molmasse: 335.19

Ansatz:

	$M [g\,mol^{-1}]$	$\rho_{20} [g\,cm^{-3}]$	$m [g]$	$V [ml]$	$n [mmol]$
Triazolcarbonsäure Na-Salz 81	302.26		0.302		1.0
Thionylchlorid	118.97	1.635		10	137.4

Synthesebeschreibung:

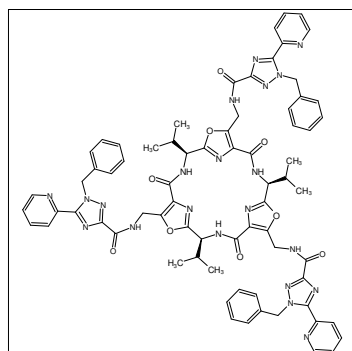
Das Natriumsalz der Carbonsäure wird in einem Rundkolben unter Ar-Schutzgas vorgelegt, in Thionylchlorid suspendiert und 3 Stunden unter Rückfluss gerührt. Die entstandene klare Reaktionslösung wird im Rotationsverdampfer eingedampft und anschließend im Vakuum getrocknet. Der so hergestellte Feststoff (ca. 1:1 Gemisch des Produkts mit Natriumchlorid) wird ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

Habitus: leicht gelblicher Feststoff; Ausbeute: nicht bestimmt / quant.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 8.70 (ddd, 1H, $J_1 = 4.7$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz, $J_3 = 0.9$ Hz, Pyr **CH-6**), 8.28 (dt, 1H, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz, Pyr **CH-3**), 7.84 (td, 1H, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 0.9$ Hz, Pyr **CH-4**), 7.4 (ddd, 1H, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, $J_3 = 0.9$ Hz, Pyr **CH-5**), 7.36-7.32 (m, 2H, Bn **CH-2,6**), 7.36-7.32 (m, 2H, Bn **CH-3,4,5**), 6.21 (s, 2H, Bn **CH₂**)

Präparativer Teil

(4*S*,11*S*,18*S*)-Tris(1-methylethyl)-7,14,21-tris{[1'-Benzyl-5'-(pyrid-2''-yl)-1',2',4'-triazol-3'-yl]carbonyl}aminomethyl-2,9,16-trioxo-3,10,17,22,23,24-hexaaza-6,13,20-trioxatetracyclo[17.2.1.1^{5,8}.1^{12,15}]tetracosa-1(21),5(23),7,12(24),14,19(22)-hexaen
(83)



Summenformel: $C_{72}H_{69}N_{21}O_9$
Molmasse: 1372.45

Ansatz:

	M [g·mol ⁻¹]	ρ_{20} [g·cm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Plattform 3a	695.04		0.014		0.02
Säurechlorid 82	335.19		0.067		0.20
Triethylamin	101.19	0.726	0.101		1.00
Dichlormethan		1.336		20	

Synthesebeschreibung:

Die Trisaminomethylplattform **3a** wird in trockenem Dichlormethan (15 ml) suspendiert und die Suspension wird unter Ar-Schutzgas auf 0°C abgekühlt. Es wird innerhalb von 5 Minuten zuerst eine Lösung des Säurechlorids in Dichlormethan (0.10 M, 2000 µl), dann eine Lösung von Triethylamin in Dichlormethan (0.33 M, 3000 µl) zugetropft. 15 Minuten nach beendeter Zugabe wird das Kühlbad entfernt und die entstandene klare Reaktionslösung wird weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird dann im Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt wird aus dem Rückstand durch Säulenchromatographie gewonnen (Adsorbens: ca. 25 g Kieselgel, d = 15 mm x l = 300 mm; Eluent: DCM-EtOAc-MeOH 75:25:0 75:25:6).

Habitus: farbloser Feststoff; Ausbeute: 0.024 g (0.018 mmol), 88.1% d. Th.

DC: $R_F = 0.22-0.30$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:3); $R_F = 0.45-0.53$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:5); $R_F = 0.60-0.74$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:10); Detektion: UV-Licht

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 8.65 (ddd, 1H, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz, $J_3 = 0.9$ Hz, Pyr **CH-6**), 8.52 (br t, 1H, $J = 6.1$ Hz, Ar**CONHCH**₂), 8.26 (dt, 1H, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 0.9$ Hz, Pyr **CH-3**), 8.20 (br d, 1H, $J = 7.9$ Hz, CONH), 7.80 (td, 1H, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, Pyr **CH-4**), 7.34 (ddd, 1H, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, $J_3 = 1.2$ Hz, Pyr **CH-5**), 7.32 (dd, 2H, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, Bn **CH-2,6**), 7.24-7.19 (m, 3H, Bn **CH-3,4,5**), 6.16 (d, 1H, $J = 14.4$ Hz, Bn **CH**₂), 6.12 (d, 1H, $J = 14.4$ Hz, Bn **CH**₂), 5.13 (dd, 1H, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz, Val α -**CH**), 5.02 (d, 2H, $J = 6.1$ Hz, CONHCH₂), 2.41-2.32 (m, 1H, Val β -**CH**), 1.05 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, Val **CH**₃), 1.03 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, Val **CH**₃)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 161.5 (q, Oxazol **C-2**), 160.6 (q, Triazol **C-3**), 159.2 (q, Ar**CONHCH**₂), 155.2 (q, CONH), 152.7 (q, Oxazol **C-5**), 152.4 (q, Triazol **C-5**), 148.7 (t, Pyr **CH-6**), 147.1 (q, Pyr **C-2**), 137.1 (t, Pyr **CH-4**), 136.0 (q, Bn **C-1**), 130.4 (q, Oxazol **C-4**), 128.4 (t, Bn **CH-3,5**), 128.1 (t, Bn **CH-2,6**), 127.9 (t, Bn **CH-4**), 124.7 (t, Pyr **CH-5**), 124.2 (t, Pyr **CH-3**), 54.8 (s, Bn **CH**₂), 53.2 (t, Val α -**CH**), 34.0 (s, CONHCH₂), 33.6 (t, Val β -**CH**₃), 18.6 (p, Val **CH**₃), 18.2 (p, Val **CH**₃)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 1372.5618 (-4.2) [M+H]⁺, 1394.5432 (-4.7) [M+Na]⁺

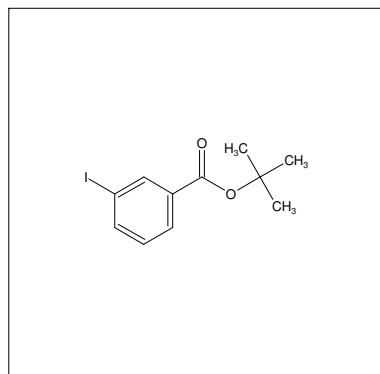
UV/VIS (MeOH-H₂O 90:10, c = 0.0274 mg/ml), λ_{\max} [nm] (log ϵ): 230 (4.917), 272 (4.508), 286 (Sch., 4.305)

CD (MeOH-H₂O 90:10, c = 0.0274 mg/ml), λ [nm] ($\Delta\epsilon$ [dm³·mol⁻¹·cm⁻¹]): 230 (-30.5), 249 (0.0), 254 (+1.4)

Präparativer Teil

6.7. Synthese der Phosphinoxid- und Phosphinpropeller

3-Iodbenzoesäure-*tert*-butylester (86)



Summenformel: $C_{11}H_{13}IO_2$
Molmasse: 304.12

Ansatz:

	M [g mol ⁻¹]	ρ_{20} [g cm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
3-Iodbenzoesäure	248.02		9.921		40.0
Dichlormethan		1.336		80	
4-Dimethylaminopyridin	122.17		1.222		10.0
Pyrokohlensäure-di- <i>tert</i> -butylester	218.25		10.913		50.0

Synthesebeschreibung:

In einem Schlenkcolben unter Argon-Schutzgas wird 3-Iodbenzoesäure vorgelegt und in Dichlormethan (50 ml) suspendiert. Bei Raumtemperatur werden 4-Dimethylaminopyridin (gelöst in 10 ml Dichlormethan) und dann Pyrokohlensäure-di-*tert*-butylester (gelöst in 20 ml Dichlormethan) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird weitere 24 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die klar gewordene Reaktionslösung mit Dichlormethan (400 ml) verdünnt, dann mit Wasser (1mal mit 100 ml) und mit 1M wässr. Salzsäurelösung (1mal mit 100 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Die Aufreinigung des Rückstands erfolgt durch Säulenchromatographie (Adsorbens: ca. 100 g Kieselgel, d = 40 mm x l = 180 mm; Eluent: NH/EtOAc 90:10).

Habitus: farbloses Öl; Ausbeute: 8.326 g (27.4 mmol), 68.4% d. Th.

DC: $R_F = 0.58-0.66$ (SiO₂, NH-EtOAc 90:10); Detektion: UV-Licht

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 8.30 (s, 1H, Ar **CH**-2), 7.94 (d, 1H, J = 7.9 Hz, Ar **CH**-6), 7.84 (d, 1H, J = 7.9 Hz, Ar **CH**-4), 7.15 (t, 1H, J = 7.9 Hz, Ar **CH**-5), 1.59 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 164.1 (q, CO₂C(CH₃)₃), 141.1 (t, Ar **CH**-4), 138.3 (t, Ar **CH**-2), 133.9 (q, Ar **C**-1), 129.8 (t, Ar **CH**-6), 128.6 (t, Ar **CH**-5), 93.7 (q, Ar **C**-3), 81.6 (q, CO₂C(CH₃)₃), 28.1 (p, CO₂C(CH₃)₃)

MS (EI positiv), m/z (%): 304 (22) [M]⁺, 248 (100), 231 (46), 203 (13), 76 (22), 57 (50)

Elementaranalyse:

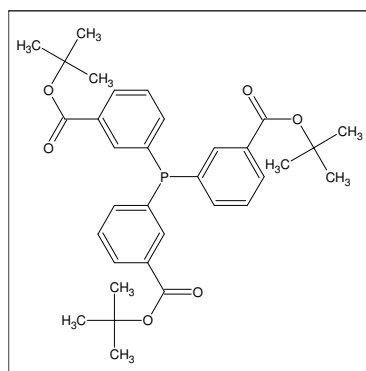
Berechnet (%):	C 43.44	H 4.31	N 0.00	I 41.73
Gefunden (%):	C 42.96	H 4.37	N 0.00	I (nicht bestimmt)

IR (Film), ν [cm⁻¹]: 3415, 3063, 2977, 2931, 1715, 1565, 1472, 1458, 1416, 1393, 1368, 1299, 1256, 1162, 1123, 1099, 1081, 1061, 1036, 998, 924, 902, 873, 849, 810, 745, 707, 694, 674, 646

UV/VIS (MeOH, c = 0.0074 mg/ml), λ_{\max} [nm] (log ϵ): 219 (4.434), 287 (2.951), 292 (s, 2.924)

Präparativer Teil

Tris[3-(*tert*-butoxycarbonyl)phenyl]phosphin (**87**)



Summenformel: $C_{33}H_{39}O_6P$
Molmasse: 562.63

Ansatz:

	M [$g\text{mol}^{-1}$]	ρ_{20} [$g\text{cm}^{-3}$]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
3-Iodbenzoesäure- <i>tert</i> -butylester	304.12		6.082		20.0
Tetrahydrofuran		0.89		75	
<i>i</i> -PrMgCl-Lösung in Et ₂ O (2M)				10.5	21.0
Phosphortribromid	270.70	2.88	1.760	0.61	6.5
Tetrahydrofuran		0.89		75	

Synthesebeschreibung:

In einem Dreihalskolben unter Argon-Schutzgas wird 3-Iodbenzoesäure-*tert*-butylester in THF gelöst und die Lösung wird auf -25°C abgekühlt. Es wird tropfenweise die Grignardreagenz-Lösung bei -25°C zugegeben (ca. 15 Minuten) und die Reaktionsmischung wird weitere 30 Minuten bei -25°C gerührt. Als nächstes tropft man die Lösung von Phosphortribromid in THF dazu (ca. 20 Minuten) und lässt die Reaktionsmischung weitere 30 Minuten bei -25°C rühren. Anschließend wird die Mischung in 2 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und über Nacht gerührt.

Die Reaktionsmischung wird durch eine Celite-Schicht abfiltriert und mit Dichlormethan nachgespült. Das Filtrat wird eingedampft und der Überrest wird durch Säulenchromatographie aufgereinigt (Adsorbens: ca. 100 g Kieselgel, d = 40 mm x l = 200 mm; Eluent: NH/EtOAc 90:10).

Habitus: weißes Pulver; Ausbeute: 1.416 g (2.52 mmol), 38.7% d. Th.

DC: R_F = 0.33-0.39 (SiO₂, NH/EtOAc 90:10); R_F = 0.62-0.68 (SiO₂, NH/EtOAc 70:30); Detektion: UV-Licht

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 8.00-7.97 (m, 1H, Ar **CH-4**), 7.96-7.94 (m, 1H, Ar **CH-2**), 7.43-7.39 (m, 2H, Ar **CH-5,6**), 1.53 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 165.2 (q, CO₂C(CH₃)₃), 137.4 (t, Ar **CH-6**, d, $J^{P,C}$ = 16.7 Hz), 136.6 (q, Ar **C-1**, d, $J^{P,C}$ = 12.4 Hz), 134.7 (t, Ar **CH-2**, d, $J^{P,C}$ = 23.6 Hz), 132.4 (q, Ar **C-3**, d, $J^{P,C}$ = 7.5 Hz), 130.1 (t, Ar **CH-4**, s), 128.6 (t, Ar **CH-5**, d, $J^{P,C}$ = 6.0 Hz), 81.2 (q, CO₂C(CH₃)₃), 28.1 (s, CO₂C(CH₃)₃)

³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: -6.25

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 563.2561 (+0.4) [M+H]⁺, 585.2381 (+0.5) [M+Na]⁺

Elementaranalyse:

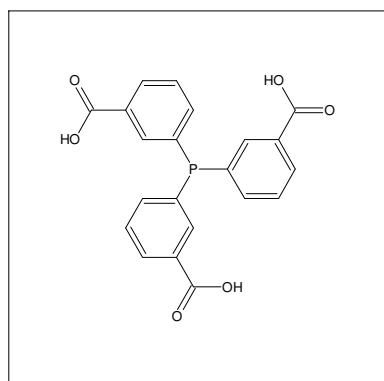
Berechnet (%):	C 70.45	H 6.99	N 0.00
Gefunden (%):	C 70.04	H 7.25	N 0.00

IR (KBr), ν [cm^{-1}]: 3404, 3058, 3002, 2977, 2932, 2819, 2721, 2589, 2412, 2143, 1985, 1927, 1846, 1708, 1593, 1570, 1477, 1458, 1412, 1393, 1369, 1305, 1258, 1165, 1134, 1038, 999, 934, 912, 887, 850, 824, 773, 752, 687, 660, 558, 529

UV/VIS (MeOH, c = 0.0079 mg/ml), λ_{max} [nm] (log ϵ): 228 (4.679), 283 (Sch., 3.751)

Präparativer Teil

Tris(3-carboxyphenyl)phosphin (**88**)



Summenformel: $C_{21}H_{15}O_6P$
Molmasse: 394.31

Ansatz:

	M [$g\,mol^{-1}$]	ρ_{20} [$g\,cm^{-3}$]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Tris[3-(tert-butoxycarbonyl)phenyl]phosphin	562.63		1.125		2.0
Ethylacetat				100	
HCl/Ethylacetat-Lösung (4M; 14,5%)				50	200.0

Synthesebeschreibung:

In einem Schlenkkolben wird der Tris-*tert*-butylester **87** unter Argon-Schutzgas vorgelegt und Chlorwasserstoff in Ethylacetat wird zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 48 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, wobei das Produkt als ein feiner, weißer Niederschlag ausfällt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wird mit Diethylether (50 ml) 15 Minuten lang gerührt und anschließend abfiltriert. Das Produkt wird im Feinvakuum getrocknet und ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt verwendet.

Habitus: weißes Pulver; Ausbeute: 0.783 g (1.99 mmol), 99.2% d. Th.

DC: $R_F = 0.10-0.29$ (SiO₂, DCM / EtOAc / MeOH 75:25:10); Detektion: UV-Licht

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]: 13.14 (br s, 3H, CO₂H), 8.00 (dt, 3H, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, Ar CH-2), 7.79 (dt, 3H, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, Ar CH-4), 7.59 (td, 3H, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, Ar CH-6), 7.53 (tt, 3H, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, Ar CH-5)

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]: 166.7 (q, CO₂H), 137.5 (q, d, $J^{P,C} = 20.5$ Hz, Ar C-1), 136.35 (t, d, $J^{P,C} = 13.1$ Hz, Ar CH-2), 133.6 (t, d, $J^{P,C} = 20.5$ Hz, Ar CH-6), 131.3 (q, d, $J^{P,C} = 6.5$ Hz, Ar C-3), 130.2 (t, s, Ar CH-4), 129.4 (t, d, $J^{P,C} = 7.5$ Hz, Ar CH-5)

³¹P-NMR (202 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]: -6.98

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 395.0691 (+1.2) [M+H]⁺, 417.0507 (+0.9) [M+Na]⁺

HRMS (ESI-negativ), m/z (Δ mmu): 393.0553 (-0.0) [M-H]⁻, 787.1173 (-3.3) [2M-H]⁻

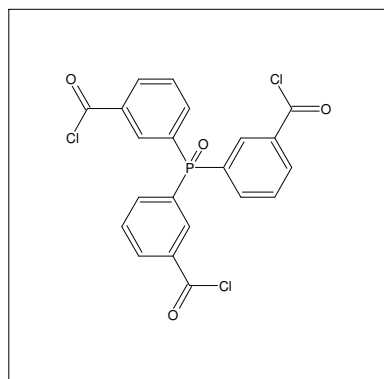
Elementaranalyse:

Berechnet (%):	C 63.97	H 3.83	N 0.00
Gefunden (%):	C 63.88	H 4.04	N 0.00

IR (KBr), ν [cm^{-1}]: 3004, 2980, 2882, 2836, 2714, 2666, 2554, 1695, 1592, 1576, 1476, 1431, 1407, 1301, 1265, 1170, 1140, 1107, 1075, 998, 931, 845, 816, 746, 718, 684, 654

Präparativer Teil

Tris[3-(chlorcarbonyl)phenyl]phosphinoxid (**84b**)



Summenformel: $C_{21}H_{12}Cl_3O_4P$
Molmasse: 465.65

Ansatz:

	$M [g\,mol^{-1}]$	$\rho_{20} [g\,cm^{-3}]$	$m [g]$	$V [ml]$	$n [mmol]$
<i>Tris-(3-carboxyphenyl)phosphin</i>	394.31		0.394		1.0
<i>Thionylchlorid</i>	118.97	1.635	32.717	20.0	275.0

Synthesebeschreibung:

In einem Schlenkcolben wird die Tricarbonsäure **88** unter Argon-Schutzgas in Thionylchlorid suspendiert und die Mischung auf Siedetemperatur geheizt. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden lang unter intensivem Rückfluss gerührt, wobei anfangs eine starke Gasentwicklung zu beobachten ist und anschließend die ganze Menge der Substanz in Lösung geht. Zur Aufarbeitung werden das Lösungsmittel und der Überschuss des Thionylchlorids im Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird im Feinvakuum getrocknet, unter Argon-Schutzgas gelagert und es wird ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt verwendet.

Habitus: leicht gelblicher Feststoff; Ausbeute: 0.439 g (0.98 mmol), 97.7% d. Th.

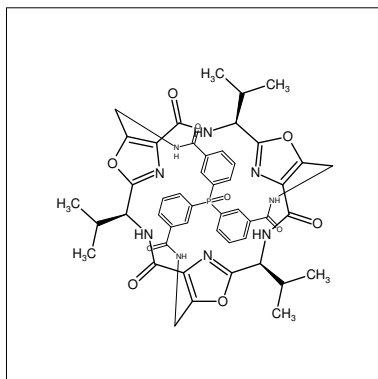
1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 8.40 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz, Ar **CH-2**), 8.36 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, Ar **CH-4**), 8.00 (dd, 1H, $J_1 = 11.1$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz, Ar **CH-6**), 7.74 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz, Ar **CH-5**)

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 167.4 (q, **COC**), 138.0 (t, d, $J^{P,C} = 10.3$ Hz, Ar **CH-6**), 135.3 (t, d, $J^{P,C} = 2.3$ Hz, Ar **CH-4**), 134.17 (t, d, $J^{P,C} = 11.2$ Hz, Ar **CH-2**), 134.15 (q, d, $J^{P,C} = 12.1$ Hz, Ar **C-3**), 132.4 (q, d, $J^{P,C} = 105.5$ Hz, Ar **C-1**), 130.0 (t, d, $J^{P,C} = 12.1$ Hz, Ar **CH-5**)

^{31}P -NMR (202 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 25.20

Präparativer Teil

Oxazolphosphinoxid-Propeller **89a**



Summenformel: $C_{48}H_{48}N_9O_{10}P$
Molmasse: 941.92

Ansatz:

	M [g·mol ⁻¹]	ρ_{20} [g·cm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Plattform 62a	886.00		0.089		0.10
HCl/Ethylacetat-Lösung (4M, 14.5%)		0.791		50	
Tris-[4-(chlorcarbonyl)phenyl]phosphinoxid	465.65		0.056		0.12
Triethylamin	101.19	0.726	0.101		1.00
Dichlormethan		1.336		30	

Synthesebeschreibung:

Die Plattform **62a** wird in einem Rundkolben vorgelegt und wird mit HCl/EtOAc-Lösung versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, dann am Rotationsverdampfer eingedampft und im Feinvakuum getrocknet (0.5 mbar, 50 °C, 120 Minuten). Der Rückstand wird mit trockenem Dichlormethan (30 ml) bedeckt. Es wird dann innerhalb 5 Minuten bei raschem Rühren zuerst eine Lösung des Säurechlorids in Dichlormethan ($c = 0.50$ M, 240 μ l), dann eine Lösung von Triethylamin in Dichlormethan ($c = 1.00$ M, 1000 μ l) zugegeben. Die Reaktionsmischung lässt man dann noch weitere 6 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Zur Aufarbeitung wird zum Gemisch Methanol (2 ml) gegeben, das Lösungsmittel abgedampft und das reine Produkt wird durch Säulenchromatographie isoliert (Adsorbens: ca. 25 g Kieselgel, $d = 15$ mm x $l = 300$ mm; Eluent: DCM-EtOAc-MeOH 75:25:0 75:25:15).

Habitus: weißer Feststoff; Ausbeute: 0.024 g (0.026 mmol), 25.5% d. Th.

DC: $R_F = 0.07-0.11$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:5); $R_F = 0.18-0.22$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:7); $R_F = 0.23-0.28$ SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:10); $R_F = 0.40-0.47$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:15); Detektion: UV-Licht

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 8.20 (ddt, 1H, $J_1 = 11.35$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, $J_3 = 1.6$ Hz, Ar **CH-4**), 7.68 (dq, 1H, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, Ar **CH-6**), 7.65 (td, 1H, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, Ar **CH-5**), 7.54 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz, **CONH**), 7.02 (dd, 1H, $J_1 = 9.1$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz, Ar**CONHCH**₂), 6.82 (dt, 1H, $J_1 = 13.6$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, Ar **CH-2**), 5.03 (dd, 1H, $J_1 = 10.4$, $J_2 = 7.9$ Hz, Val α -**CH**), 4.89 (dd, 1H, $J_1 = 15.1$ Hz, $J_2 = 9.1$ Hz, **CONHCH**₂), 4.35 (dd, 1H, $J_1 = 15.1$ Hz, $J_2 = 3.8$ Hz, **CONHCH**₂), 2.10-2.03 (m, 1H, Val β -**CH**), 1.10 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, Val **CH**₃), 1.01 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, Val **CH**₃)

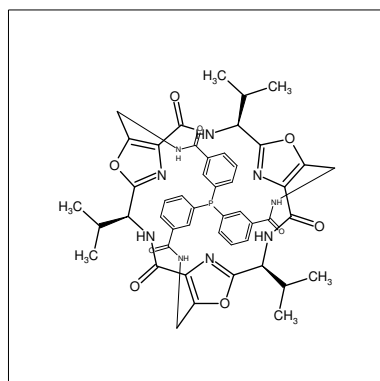
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 168.35 (q, Ar**CONHCH**₂), 162.95 (q, **CONH**), 161.25 (q, Oxazol **C-2**), 154.35 (q, Oxazol **C-5**), 135.14 (t / d, $J^{P,C} = 8.4$ Hz, Ar **CH-4**), 135.12 (q / d, $J^{P,C} = 12.5$ Hz, Ar **C-1**), 134.10 (t / d, $J^{P,C} = 13.4$ Hz, Ar **CH-2**), 132.47 (q / d, $J^{P,C} = 106.4$ Hz, Ar **C-3**), 130.42 (q, Oxazol **C-4**), 129.40 (t / d, $J^{P,C} = 3.0$ Hz, Ar **CH-6**), 129.34 (t / d, $J^{P,C} = 12.2$ Hz, Ar **CH-5**), 52.6 (t, Val α -**CH**), 34.4 (s, **CONHCH**₂), 33.8 (t, Val β -**CH**₃), 18.94 (p, Val **CH**₃), 18.65 (p, Val **CH**₃)

³¹P-NMR (202.3 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 34.1 (s)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 942.3340 (-0.5) [M+H]⁺, 964.3148 (-0.6) [M+Na]⁺, 1063.2615 (+8.9) [M+CDCl₃+H]⁺, 1085.2445 (+10.0) [M+CDCl₃+Na]⁺

Präparativer Teil

Oxazolphosphin-Propeller **16a**



Summenformel: $C_{48}H_{48}N_9O_9P$
Molmasse: 925.92

Ansatz:

	M [g mol^{-1}]	ρ_{20} [g cm^{-3}]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Phosphinoxid <i>89a</i>	941.92		0.00471		0.005
Benzol-<i>d</i>6				1.0	
Trichlorsilan	135.45		0.068		0.50

Synthesebeschreibung:

Das Oxazolphosphinoxid **89a** wird in deuteriertem Benzol (C_6D_6) suspendiert und in einem NMR-Röhrchen unter Ar-Schutzgas vorgelegt.

Es wird Trichlorsilan zugegeben, das NMR-Röhrchen wird geschüttelt und die Reaktionslösung wird 5 Stunden lang bei 85-90 °C unter leichtem Ar-Überdruck gehalten. Der vollständige Umsatz wird mittels NMR-Messungen (1H und ^{31}P) überprüft.

Die Aufreinigung des Produktes erfolgt mit Säulenchromatographie. Dazu wird die Reaktionslösung mit Dichlormethan (etwa 1-1.5 ml) verdünnt und auf die Säule aufgetragen. Das Reinprodukt wird durch Gradientenelution isoliert (Adsorbens: ca. 10 g Kieselgel, d = 8 mm x l = 400 mm; Eluent: DCM-MeOH 100:0 100:15).

Habitus: weißer Feststoff; Ausbeute: 0.0036 g (0.004 mmol), 78.2% d. Th.

DC: R_F = 0.16-0.24 (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:3); R_F = 0.46-0.56 (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:5); R_F = 0.60-0.66 (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:10); Detektion: UV-Licht

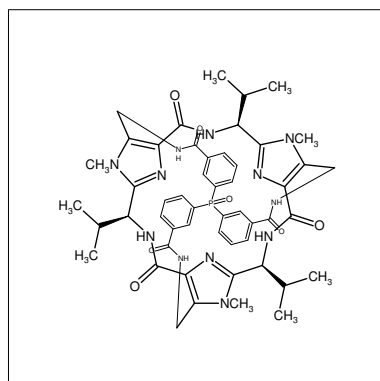
1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 7.73-7.69 (m, 1H, Ar **CH-4**), 7.55 (d, 1H, J = 10.4 Hz, **CONH**), 7.47 (td, 1H, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 1.8 Hz, Ar **CH-5**), 7.43 (dt, J_1 = 7.6 Hz, J_2 = 1.8 Hz, Ar **CH-6**), 7.08 (dd, 1H, J_1 = 9.5 Hz, J_2 = 3.5 Hz, Ar**CONH**), 6.69-6.66 (m, 1H, Ar **CH-2**), 5.02 (dd, 1H, J_1 = 10.3, J_2 = 8.1 Hz, Val α -**CH**), 4.92 (dd, 1H, J_1 = 15.1 Hz, J_2 = 9.6 Hz, **CONHCH₂**), 4.31 (dd, 1H, J_1 = 15.1 Hz, J_2 = 3.5 Hz, **CONHCH₂**), 2.08-2.01 (m, 1H, Val β -**CH**), 1.09 (d, 3H, J = 6.6 Hz, Val **CH₃**), 0.98 (d, 3H, J = 6.6 Hz, Val **CH₃**)

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: 169.2 (q, Ar**CONHCH₂**), 163.0 (q, **CONH**), 161.5 (q, Oxazol **C-2**), 154.6 (q, Oxazol **C-5**), 137.2 (t / d, $J^{P,C}$ = 34.5 Hz, Ar **CH-4**), 136.3 (q / d, $J^{P,C}$ = 13.9 Hz, Ar **C-1**), 136.1 (q, Ar **C-3**), 132.9 (t, Ar **CH-2**), 130.6 (q, Oxazol **C-4**), 128.4 (t / d, $J^{P,C}$ = 10.9 Hz, Ar **CH-6**), 126.3 (t, Ar **CH-5**), 52.7 (t, Val α -**CH**), 34.3 (s, **CONHCH₂**), 34.0 (t, Val β -**CH₃**), 19.1 (p, Val **CH₃**), 18.9 (p, Val **CH₃**)

^{31}P -NMR (202.3 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]: -2.32

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 926.3423 (+3.8) $[M+H]^+$, 948.3238 (+3.3) $[M+Na]^+$, 1047.2616 (+4.0) $[M+CDCl_3+H]^+$, 1069.2430 (+3.4) $[M+CDCl_3+Na]^+$

Imidazolphosphinoxid-Propeller **89b**



Summenformel: $C_{51}H_{57}N_{12}O_7P$
 Molmasse: 981.05

Ansatz:

	M [g·mol ⁻¹]	ρ_{20} [g·cm ⁻³]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Plattform 62b	925.13		0.093		0.10
HCl/Ethylacetat-Lösung (4M, 14.5%)		0.791		50	
Tris-[3-(chlorcarbonyl)phenyl]phosphinoxid	465.65		0.056		0.12
Triethylamin	101.19	0.726	0.101		1.00
Dichlormethan		1.336		30	

Synthesebeschreibung:

Die Plattform wird in einem Rundkolben vorgelegt und mit HCl/EtOAc-Lösung versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, dann am Rotationsverdampfer eingedampft und im Feinvakuum getrocknet (0.5 mbar, 50°C, 120 Minuten). Der Feststoff wird mit trockenem Dichlormethan (30 ml) bedeckt. Es wird dann innerhalb von 5 Minuten bei raschem Rühren zuerst eine Lösung des Säurechlorids in Dichlormethan ($c = 0.50$ M, 240 μ l), dann eine Lösung von Triethylamin in Dichlormethan ($c = 1.00$ M, 1000 μ l) zugegeben. Die Reaktionsmischung lässt man dann noch weitere 6 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Zur Aufarbeitung wird zum Gemisch Methanol (2 ml) gegeben, dann das Lösungsmittel abgedampft und das reine Produkt wird durch Säulenchromatographie isoliert. (Adsorbens: ca. 25 g Kieselgel, $d = 15$ mm x $l = 300$ mm; Eluent: DCM-EtOAc-MeOH 75:25:0 75:25:15)

Habitus: weißer Feststoff; Ausbeute: 0.018 g (0.018 mmol), 17.9% d. Th.

DC: $R_F = 0.21-0.27$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:10); $R_F = 0.48-0.53$ (SiO₂, DCM-EtOAc-MeOH 75:25:15); Detektion: UV-Licht

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 8.15 (ddt, 1H, $J_1 = 11.35$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz, $J_3 = 1.3$ Hz, Ar **CH-4**), 7.96 (br d, 1H, $J = 8.8$ Hz, **CONH**), 7.70 (dq, 1H, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, Ar **CH-6**), 7.61 (td, 1H, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, Ar **CH-5**), 7.04 (dd, 1H, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 4.4$ Hz, Ar**CONHCH**₂), 6.81 (dt, 1H, $J_1 = 13.2$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, Ar **CH-2**), 4.94 (dd, 1H, $J_1 = 10.4$ Hz, $J_2 = 8.2$ Hz, Val α -**CH**), 4.55 (dd, 1H, $J_1 = 14.8$ Hz, $J_2 = 8.2$ Hz, **CONHCH**₂), 4.49 (dd, 1H, $J_1 = 14.8$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz, **CONHCH**₂), 3.75 (s, 3H, **NCH**₃), 2.15-2.08 (m, 1H, Val β -**CH**), 1.13 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, Val **CH**₃), 0.96 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, Val **CH**₃)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 169.16 (q, Ar**CONHCH**₂), 163.29 (q, **CONH**), 148.37 (q, Imidazol **C-2**), 135.72 (q / d, $J^{P,C} = 12.7$ Hz, Ar **C-1**), 134.89 (t / d, $J^{P,C} = 8.0$ Hz, Ar **CH-4**), 133.30 (t / d, $J^{P,C} = 12.2$ Hz, Ar **CH-2**), 133.29 (q, Imidazol **C-5**), 132.39 (q / d, $J^{P,C} = 105.9$ Hz, Ar **C-3**), 131.05 (q, Imidazol **C-4**), 130.05 (t / d, $J^{P,C} = 2.1$ Hz, Ar **CH-6**), 129.18 (t / d, $J^{P,C} = 11.2$ Hz, Ar **CH-5**), 49.7 (t, Val α -**CH**), 34.4 (t, Val β -**CH**₃), 33.2 (s, **CONHCH**₂), 31.0 (p, **NCH**₃), 19.3 (p, Val **CH**₃), 18.8 (p, Val **CH**₃)

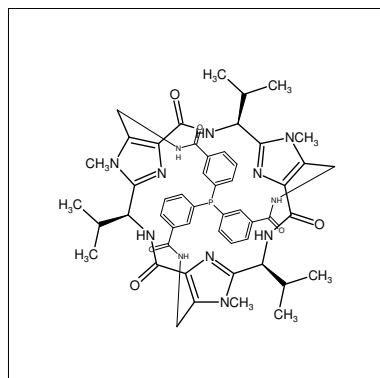
³¹P-NMR (202.3 MHz, CDCl₃), δ [ppm]: 33.2 (s)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 981.4246 (-3.8) [M+H]⁺, 1003.4092 (-1.1) [M+Na]⁺, 1102.3555 (+7.9) [M+CDCl₃+H]⁺, 1124.3367 (+7.2) [M+CDCl₃+Na]⁺

HRMS (ESI-negativ), m/z (Δ mmu): 979.4170 (-3.8) [M+H]⁻, 1015.3940 (+3.5) [M+Na]⁻

Präparativer Teil

Imidazolphosphin-Propeller **16b**



Summenformel: $C_{51}H_{57}N_{12}O_6P$
 Molmasse: 965.05

Ansatz:

	M [$g\text{mol}^{-1}$]	ρ_{20} [$g\text{cm}^{-3}$]	m [g]	V [ml]	n [mmol]
Phosphinoxid <i>89b</i>	981.05		0.00491		0.005
Chloroform-d1				1.0	
Trichlorsilan	135.45		0.135		1.00

Synthesebeschreibung:

Die Phosphinoxid-Plattform wird in Chloroform (CDCl_3) gelöst, in einem NMR-Röhrchen vorgelegt und mit dem Trichlorsilan vermischt. Das NMR-Röhrchen wird ins Ölbad getaucht und 8 Stunden lang bei 85-90 °C unter Ar-Schutzgas gehalten. Nach Komplettieren der Reaktion (^{31}P -NMR) wird die Reaktionslösung mit Dichlormethan (etwa 2-2.5 ml) verdünnt und auf eine mit Kieselgel/Dichlormethan gepackte Trennsäule aufgetragen. Das Reinprodukt wird durch Gradientenelution isoliert. (Adsorbens: ca. 10 g Kieselgel, d = 8 mm x l = 250 mm; Eluent: DCM-MeOH 100:0 100:15)

Habitus: farbloser Feststoff; Ausbeute: 0.0044 g (0.0045 mmol), 90.4% d. Th.

DC: $R_F = 0.18-0.25$ (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:5); $R_F = 0.36-0.41$ (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:7); $R_F = 0.45-0.52$ (SiO_2 , DCM-EtOAc-MeOH 75:25:10) Detektion: UV-Licht

^1H -NMR (500 MHz, CD_2Cl_2), δ [ppm]: 7.92 (br d, 1H, $J = 7.8$ Hz, *CONH*), 7.64 (br t, 1H, $J = 8.4$ Hz, Ar *CH-4*), 7.51 (br d, 1H, $J = 7.6$ Hz, Ar *CH-6*), 7.43 (td, 1H, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, Ar *CH-5*), 7.06 (dd, 1H, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 3.6$ Hz, Ar*CONH*), 6.67 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, Ar *CH-2*), 4.95 (br t, 1H, $J = 9.2$ Hz, Val α -*CH*), 4.52 (dd, 1H, $J_1 = 14.8$ Hz, $J_2 = 8.2$ Hz, *CONHCH*₂), 4.45 (dd, 1H, $J_1 = 14.8$ Hz, $J_2 = 3.8$ Hz, *CONHCH*₂), 3.77 (s, 3H, *NCH*₃), 2.08-2.02 (m, 1H, Val β -*CH*), 1.10 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, Val *CH*₃), 0.92 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, Val *CH*₃)

^{31}P -NMR (202.3 MHz, CD_2Cl_2), δ [ppm]: -2.32 (s)

HRMS (ESI-positiv), m/z (Δ mmu): 965.4359 (+2.5) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 987.4170 (+1.6) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1086.3539 (+1.3) $[\text{M}+\text{CDCl}_3+\text{H}]^+$, 1108.3422 (+7.6) $[\text{M}+\text{CDCl}_3+\text{Na}]^+$

Präparativer Teil

6.8. Analytische Untersuchungen

6.8.1. CD- und UV/VIS-Kinetikmessungen

Es werden Stammlösungen des Liganden in MeOH ($c = 0.40\text{--}0.80\text{ mM}$), des entsprechenden Metallsalzes in H_2O oder MeOH ($c = 10\text{--}20\text{ mM}$) und TRIS-HCl 5:1 in H_2O ($0.25\text{--}0.20\text{ M}$ an TRIS) durch direkte Einwaage zubereitet. Die Messlösungen „A“ (10.00 ml, Ligand: $3.00 \cdot 10^{-5}\text{ M}$, TRIS: 0.10 M , MeOH- H_2O 10:90) und „B“ (10.00 ml, Metall: $1.80 \cdot 10^{-4}\text{ M}$, TRIS: 0.10 M , MeOH- H_2O 10:90) wurden zubereitet. Zur Basislinienkorrektur wurde TRIS-Lösung (0.10 M TRIS; 0.02 M HCl, MeOH- H_2O 10:90) verwendet.

In der Messküvette (Schichtdicke $l = 1.00\text{ cm}$; mit Rührmagnet) wurden 2500 μl Messlösung „A“ vorgelegt, temperiert (5-10 Min.), dann 500 μl Messlösung „B“ impulsartig zugegeben und gleichzeitig die Messung am Rechner gestartet. Es wurden insgesamt 40 Spektren in Zeitabständen von 1 oder 2 Minuten mit hoher Scangeschwindigkeit (500 oder 1000 nm/min) aufgenommen.

6.8.2. Automatisierte CD- und UV/VIS-Titrationsversuche

Messlösungen „A“ (10.00 ml, Ligand: $2.00 \cdot 10^{-5}\text{ M}$, TRIS: 0.10 M , MeOH- H_2O) und „B“ (10.00 ml, Ligand: $2.00 \cdot 10^{-5}\text{ M}$, Metall: $2.00\text{--}15.00 \cdot 10^{-4}\text{ M}$, TRIS: 0.10 M , MeOH- H_2O) wurden zubereitet. In der Messküvette wurde 2500 μl Messlösung „A“ vorgelegt und ein Einzelspektrum wurde aufgenommen. Die Dosierungsspritze des Titrationsautomaten wurde mit Lösung „B“ aufgefüllt, das System damit mehrmals durchgespült und dann wurde der Dosieraufsatz auf die Messküvette im Spektrophotometer aufgesetzt. Während des Messvorgangs wurden insgesamt 500 μl Titrantlösung in 50 Schritten dosiert und nach der entsprechenden Mischzeit (2 bis 15 Minuten) jeweils UV- und CD-Spektren mit kleiner Scangeschwindigkeit (100 oder 200 nm/min) aufgenommen.

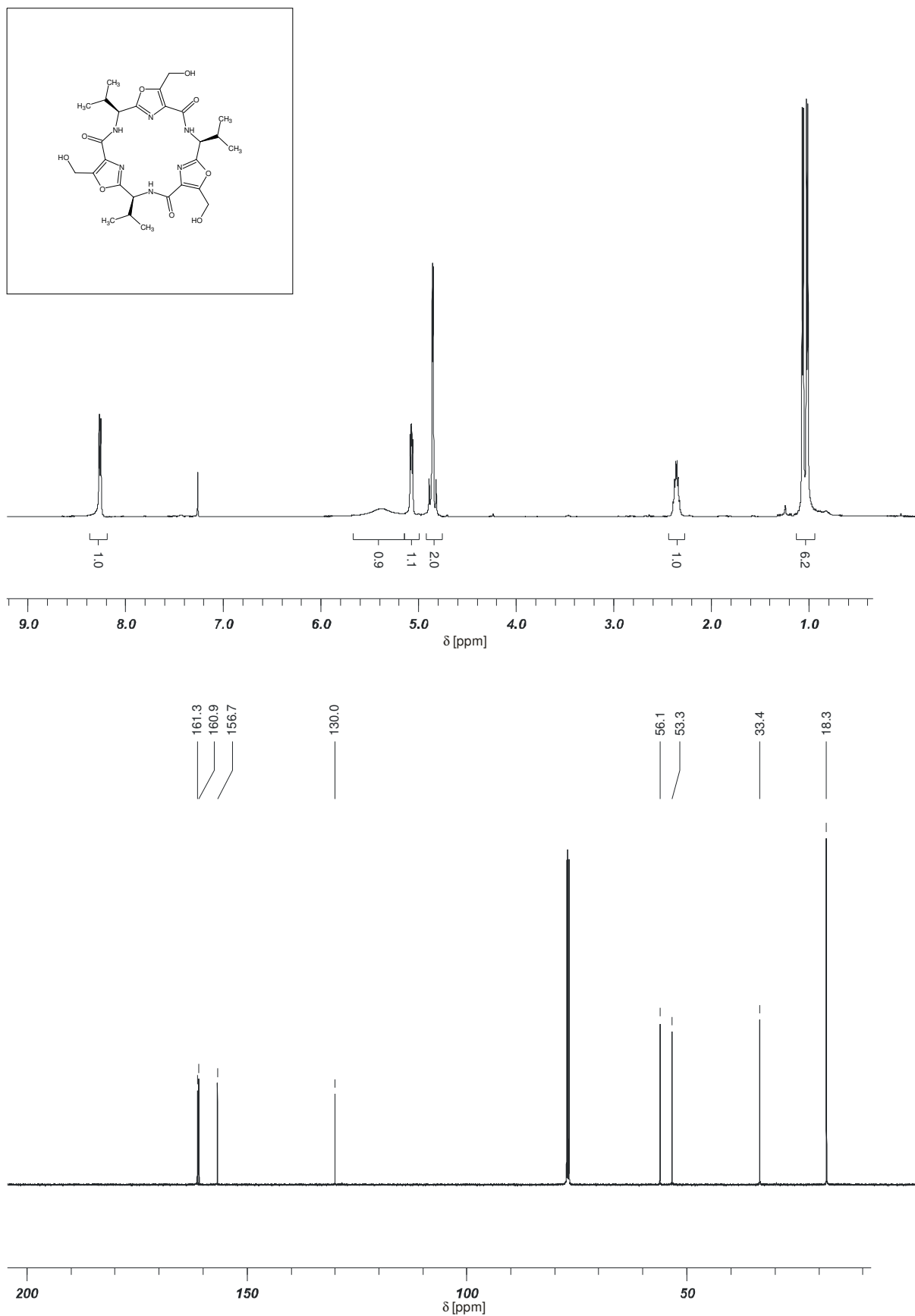
Präparativer Teil

Spektrum aufgenommen, dann mit einer Eppendorf-Pipette aus der Küvette Lösung (100-1000 µl) entnommen und der Inhalt der Küvette mit der Lösung „A“ auf Originalvolumen ergänzt. Die Spektrenaufnahme des nächsten Messpunkts erfolgt nach ausreichender Mischzeit. Insgesamt werden 25-30 Spektren (mol% an Metall: 0% ca. 96%) gemessen. Zuletzt wird die reine Lösung „A“ vermessen.

Bei den Job-Plot Diagrammen wird für eine gegebene Wellenlänge $Y(X) = \Theta(X) - \Theta(0) - [\Theta(1) - \Theta(0)] * X$ bzw. $Y(X) = A(X) - A(0) - [A(1) - A(0)] * X$ gegen $X = [M] / ([M] + [L])$ aufgetragen. Dabei beziehen sich $A(0)$ und $\Theta(0)$ auf Messlösung „B“, $A(1)$ und $\Theta(1)$ auf Messlösung „A“.

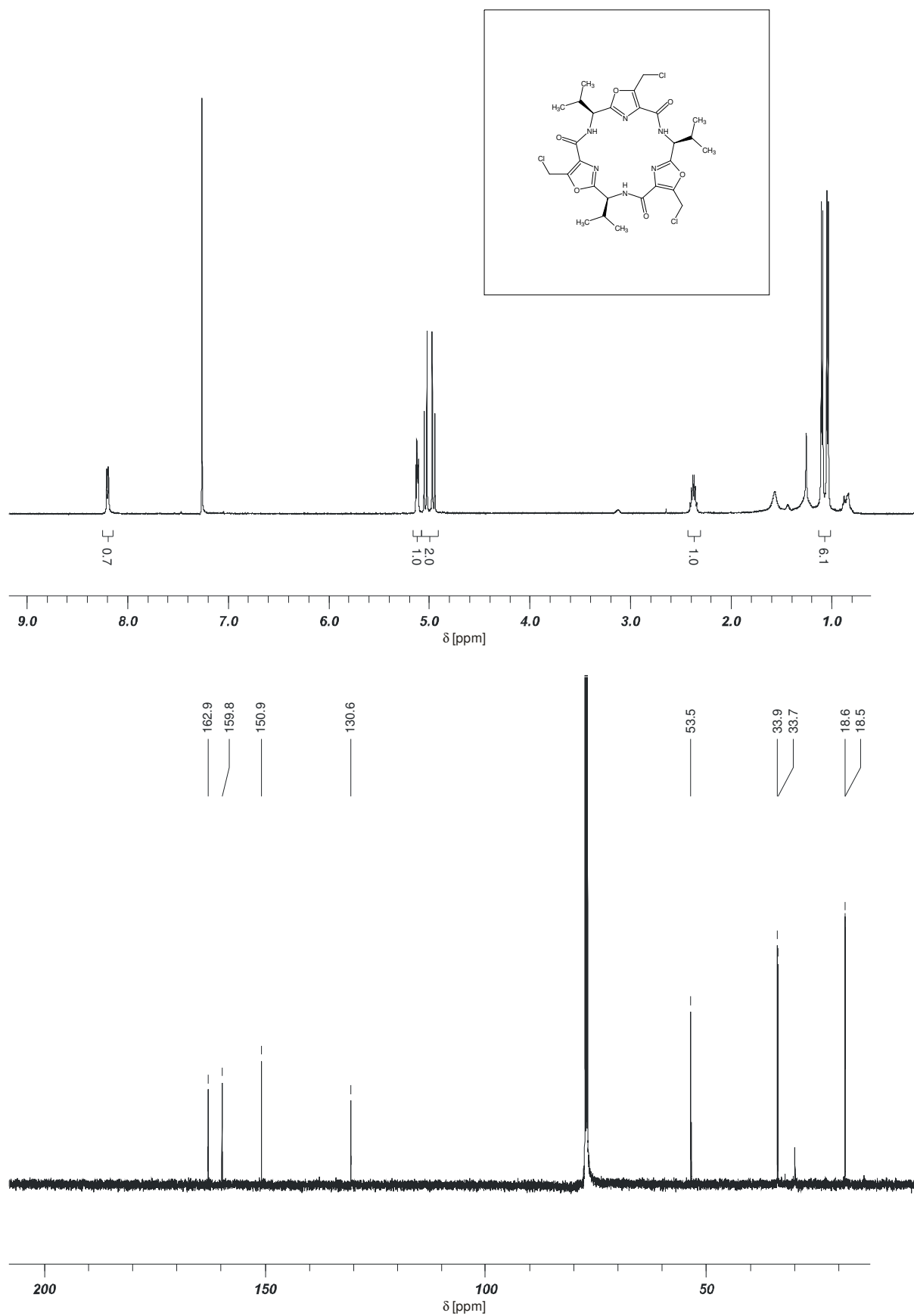
7. SPEKTRENANHANG

Plattform 1a



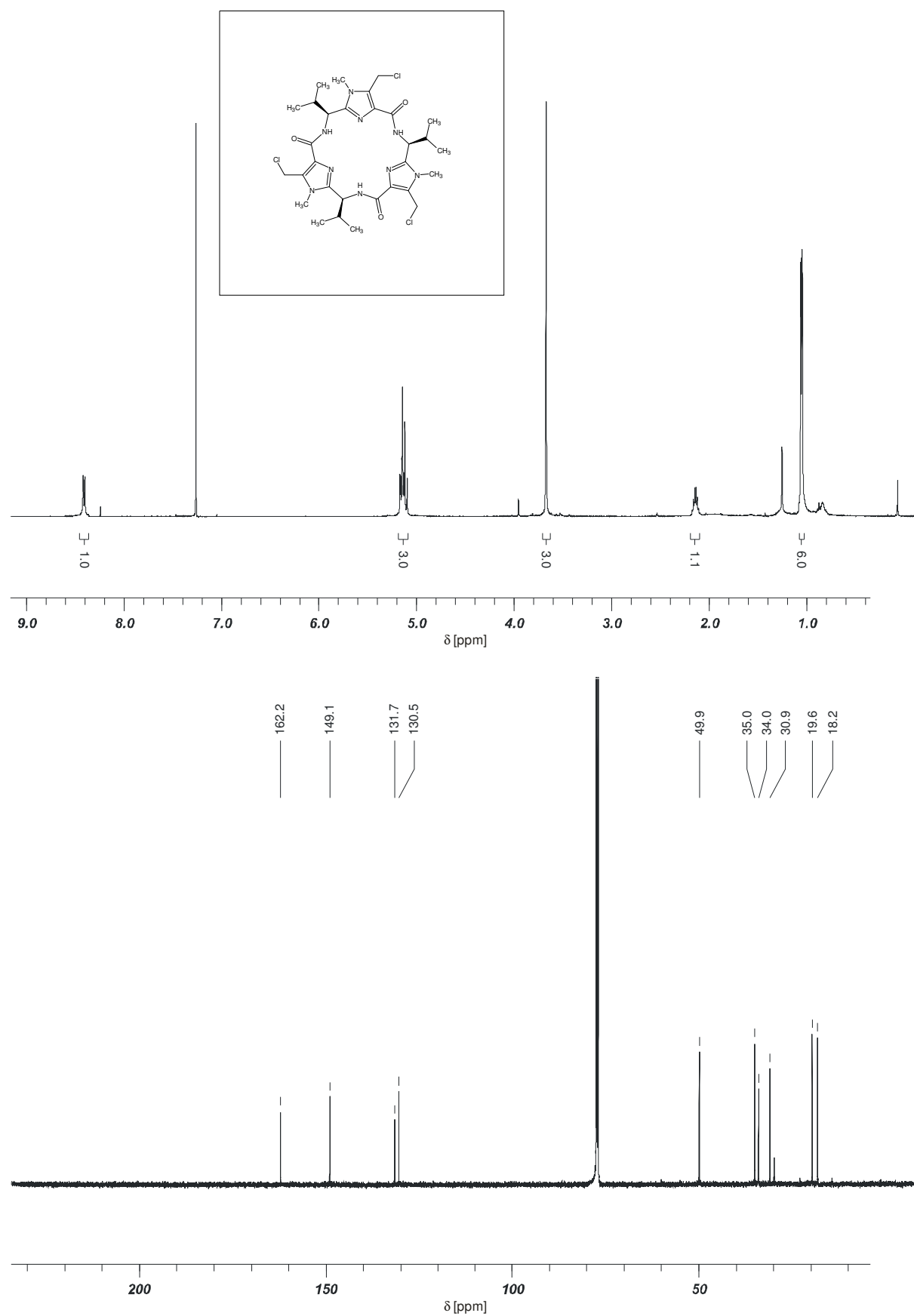
Spektrenanhang

Plattform 2a



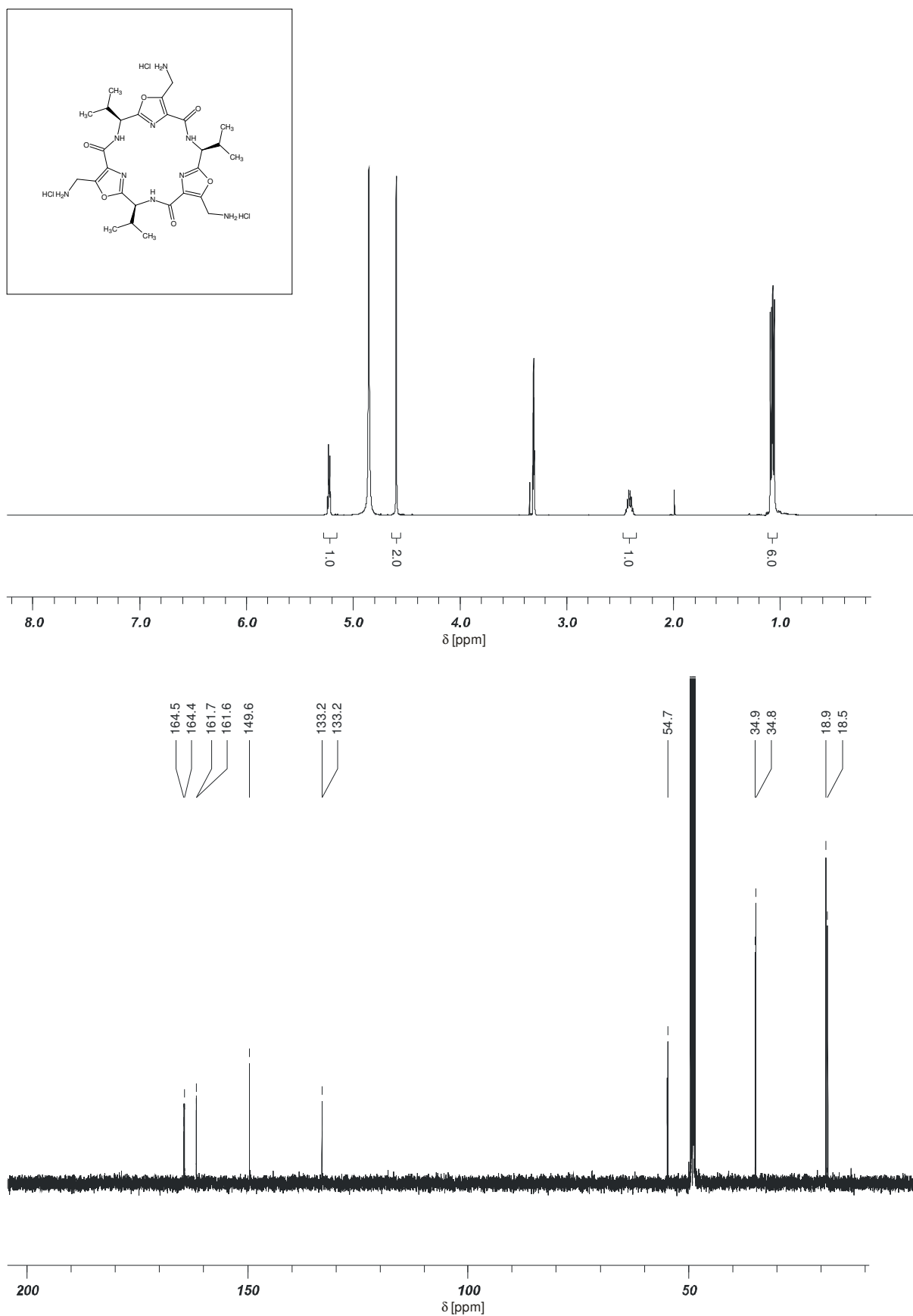
Spektrenanhang

Plattform 2b



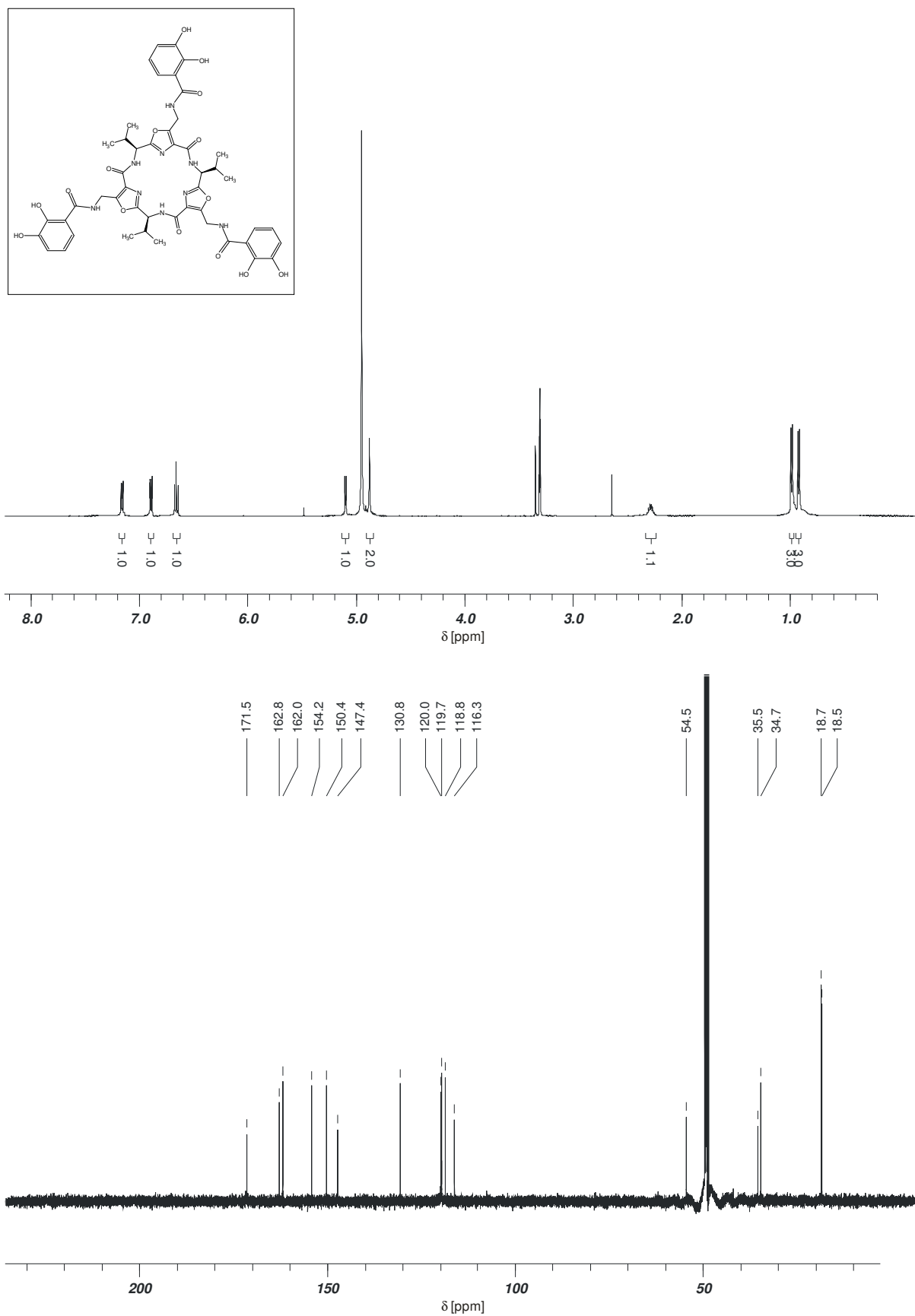
Spektrenanhang

Plattform 3a



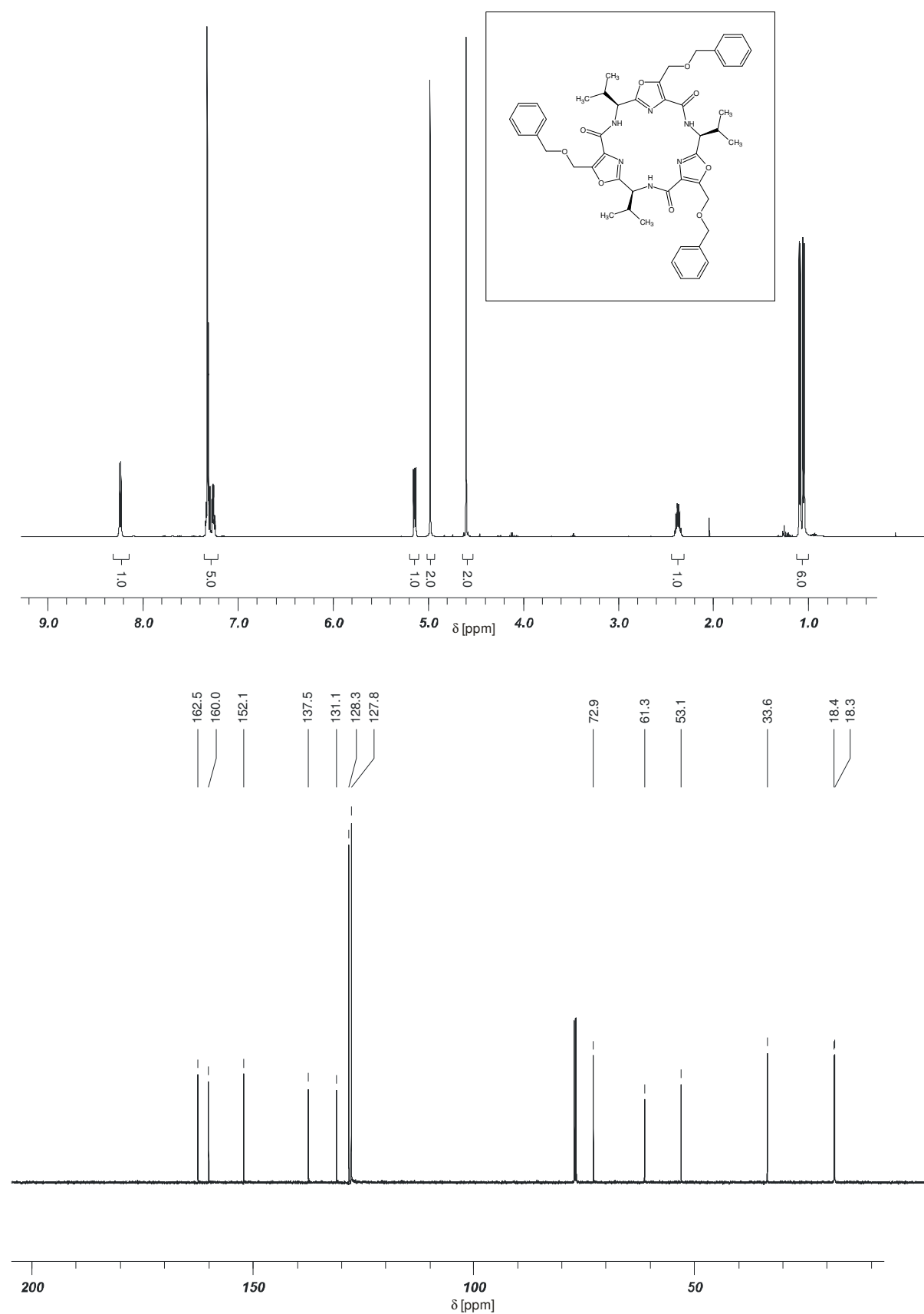
Spektrenanhang

Plattform 13



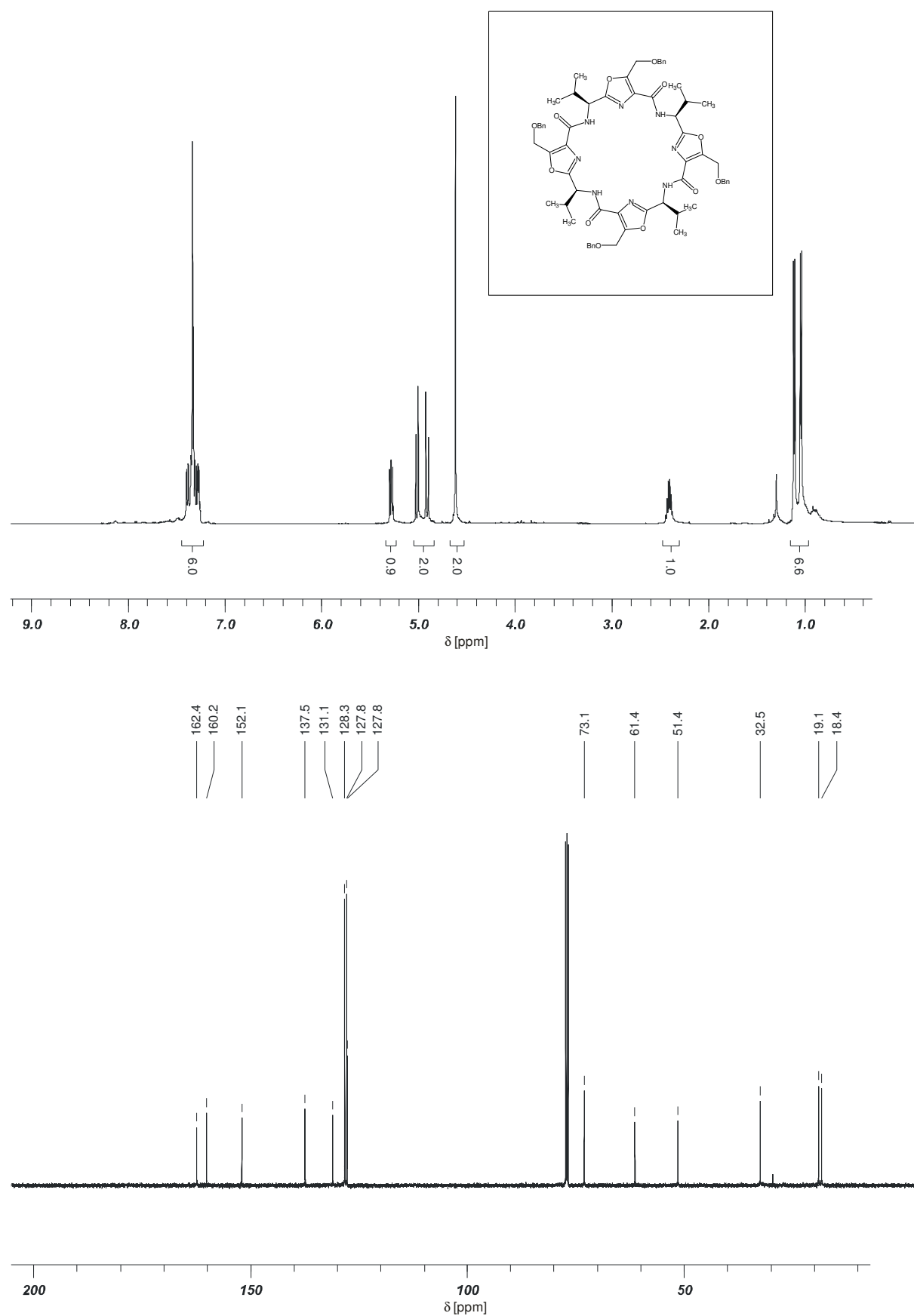
Spektrenanhang

Plattform 56a



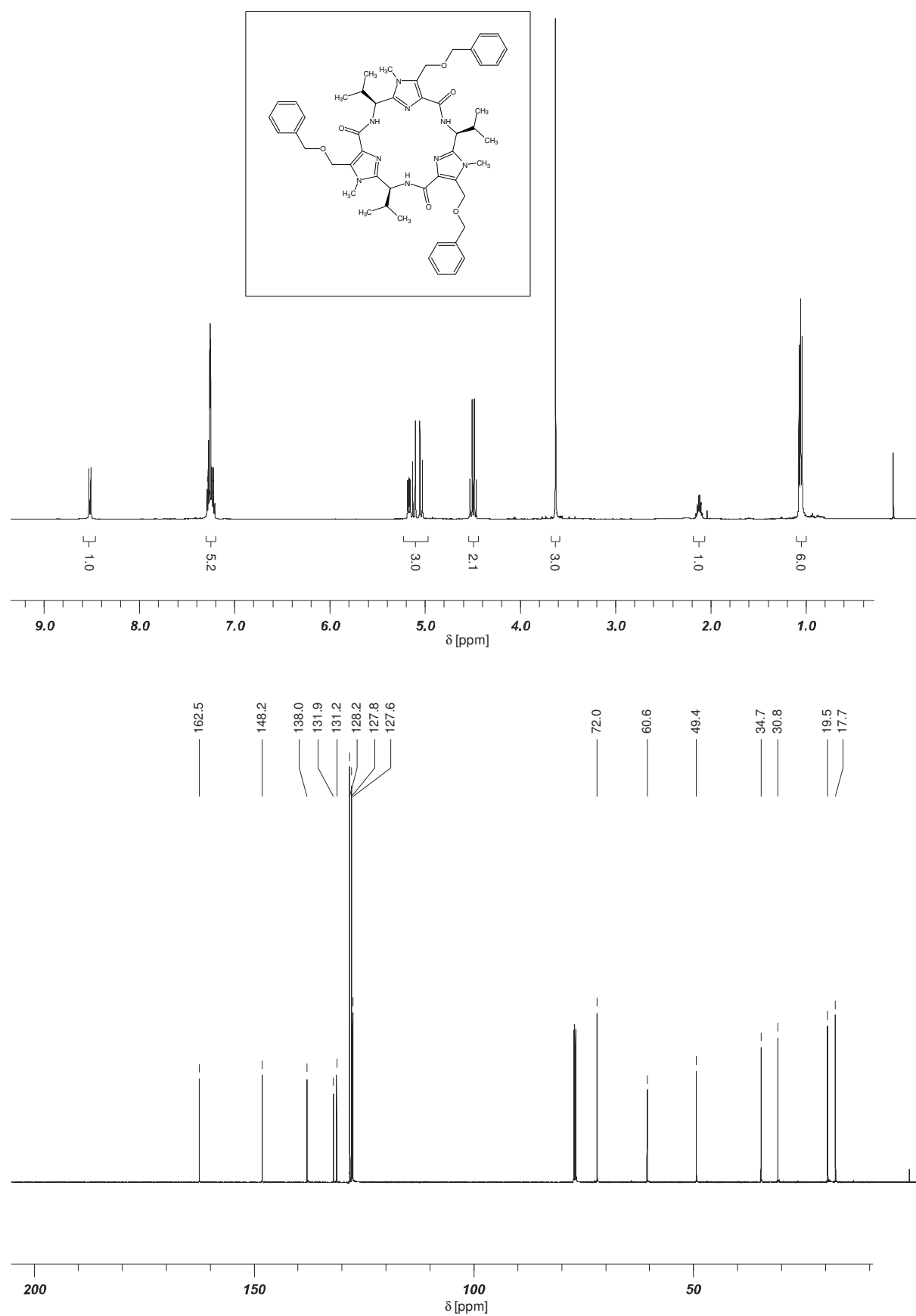
Spektrenanhang

Plattform 56b



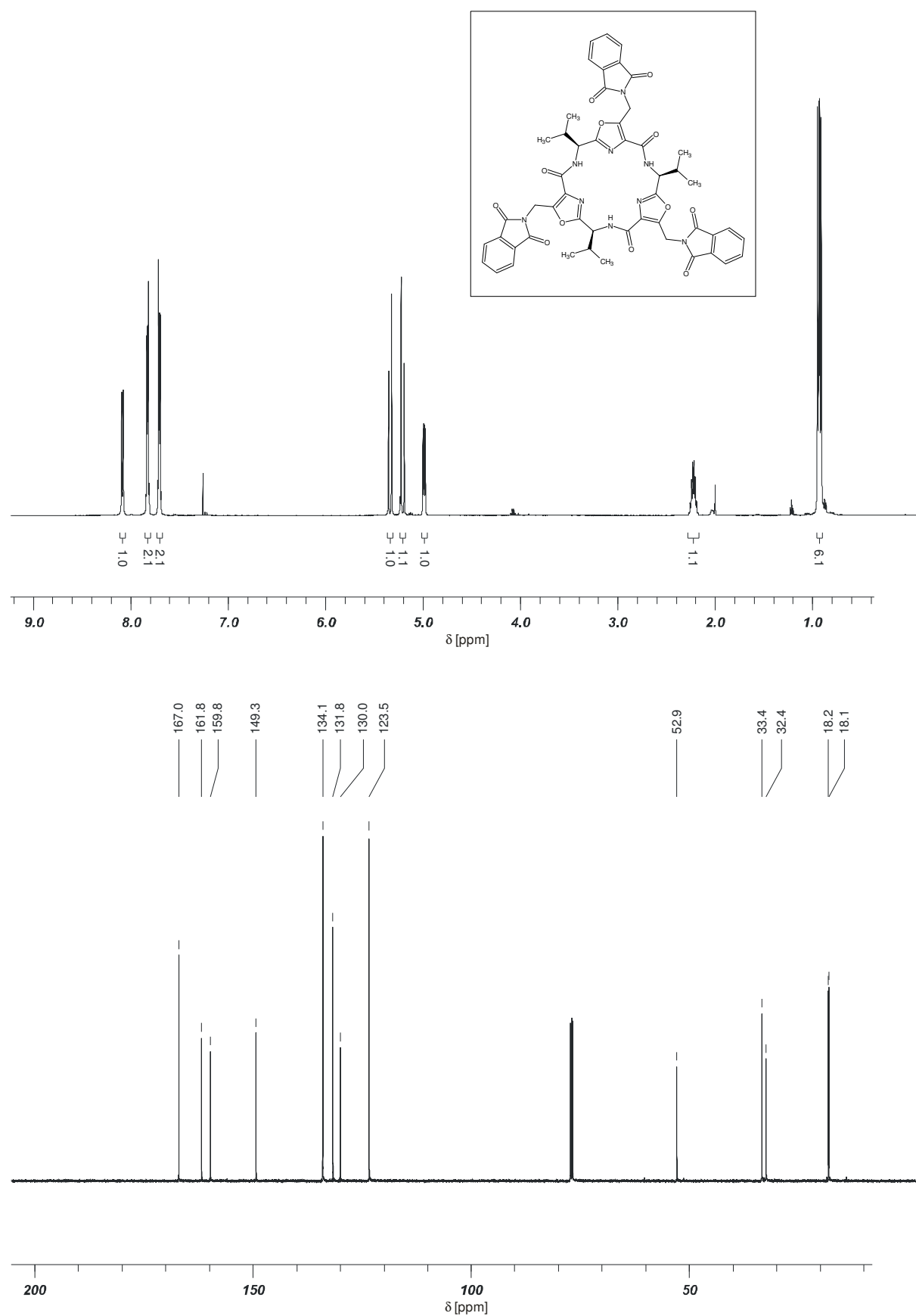
Spektrenanhang

Plattform 57a



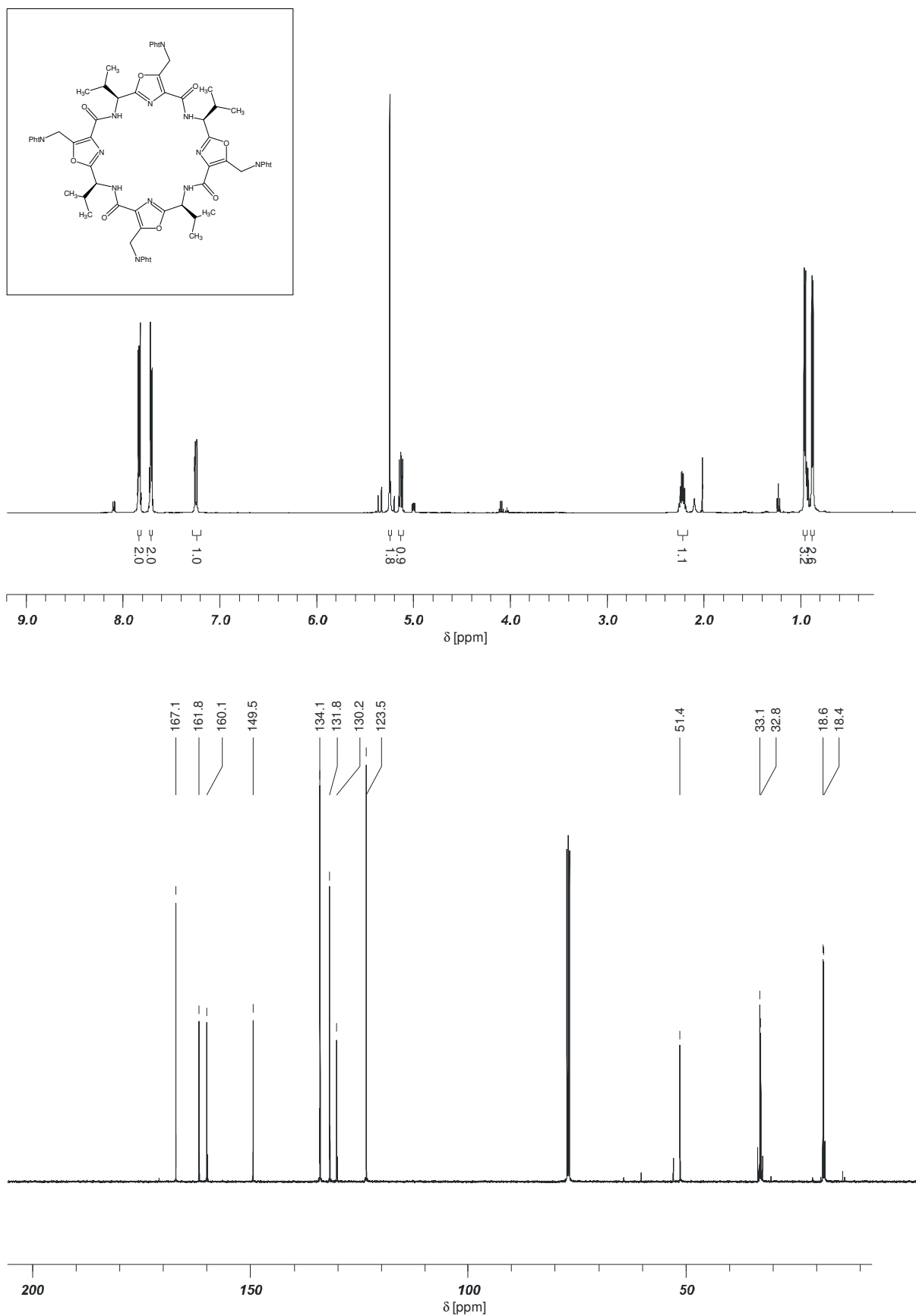
Spektrenanhang

Plattform 59a



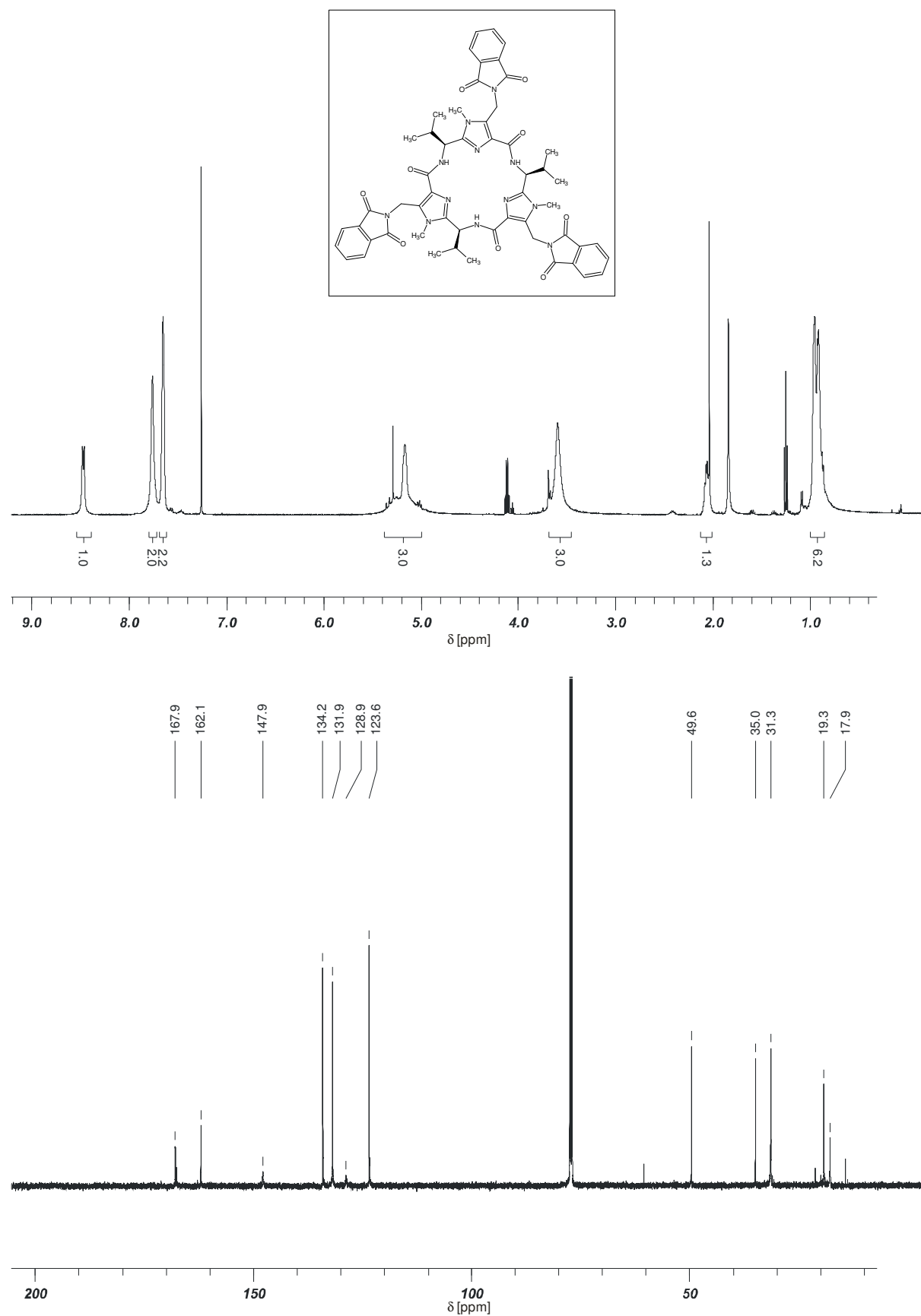
Spektrenanhang

Plattform 59b



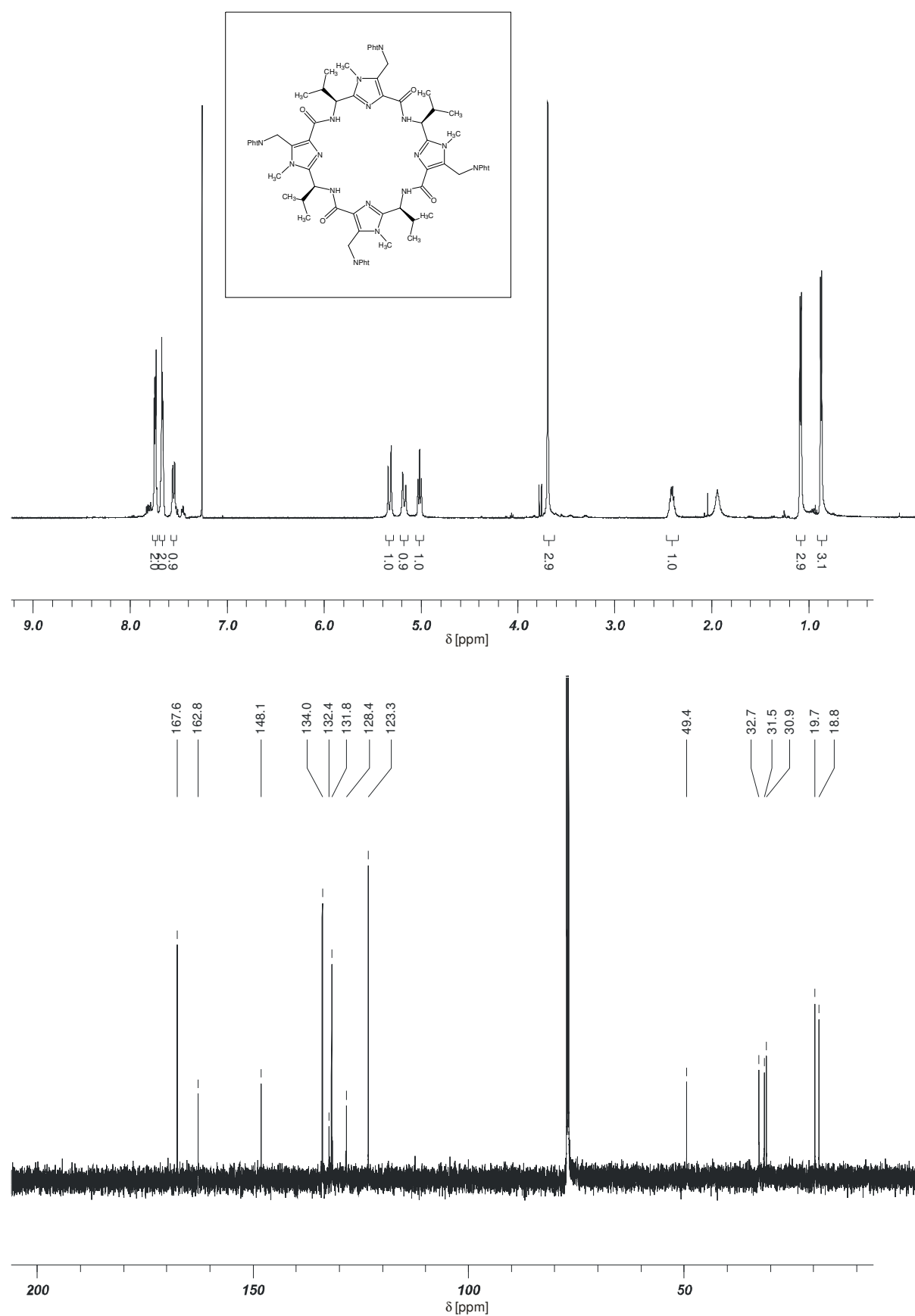
Spektrenanhang

Plattform 60a



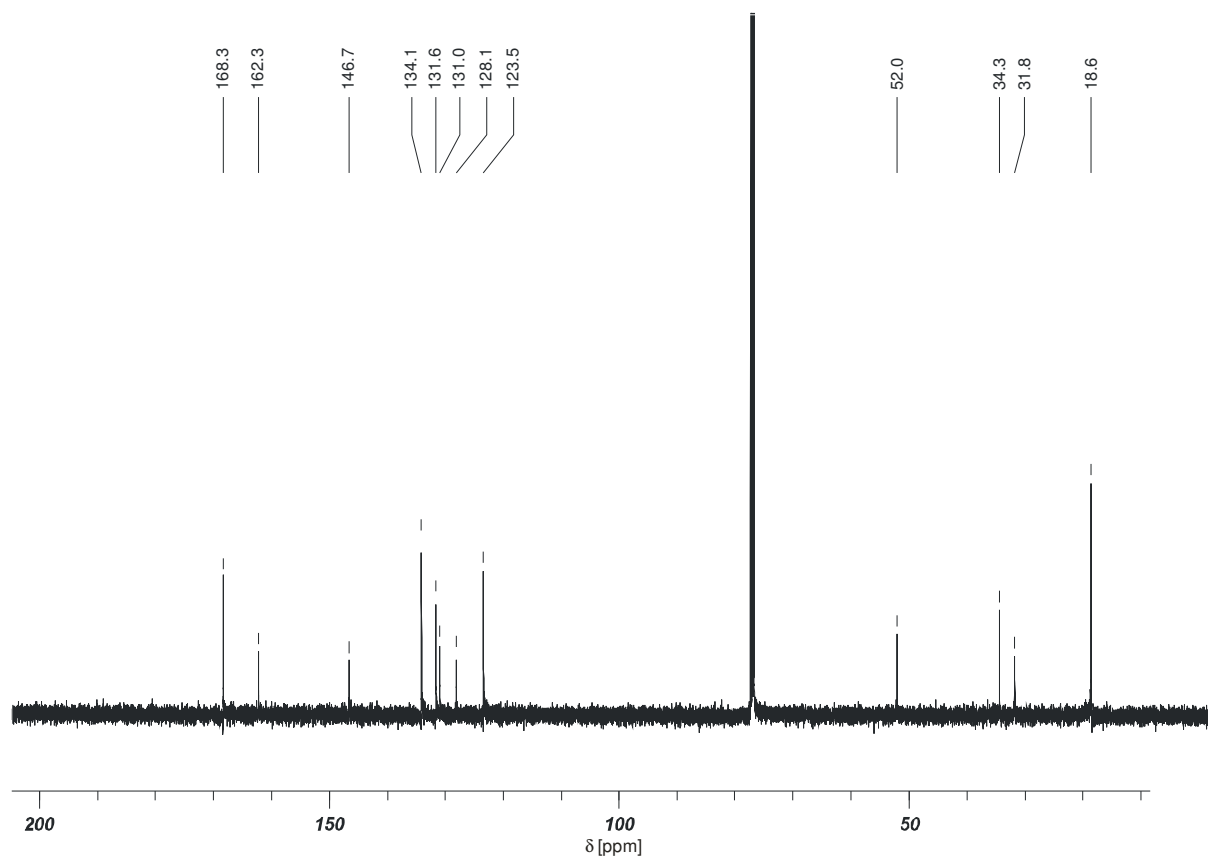
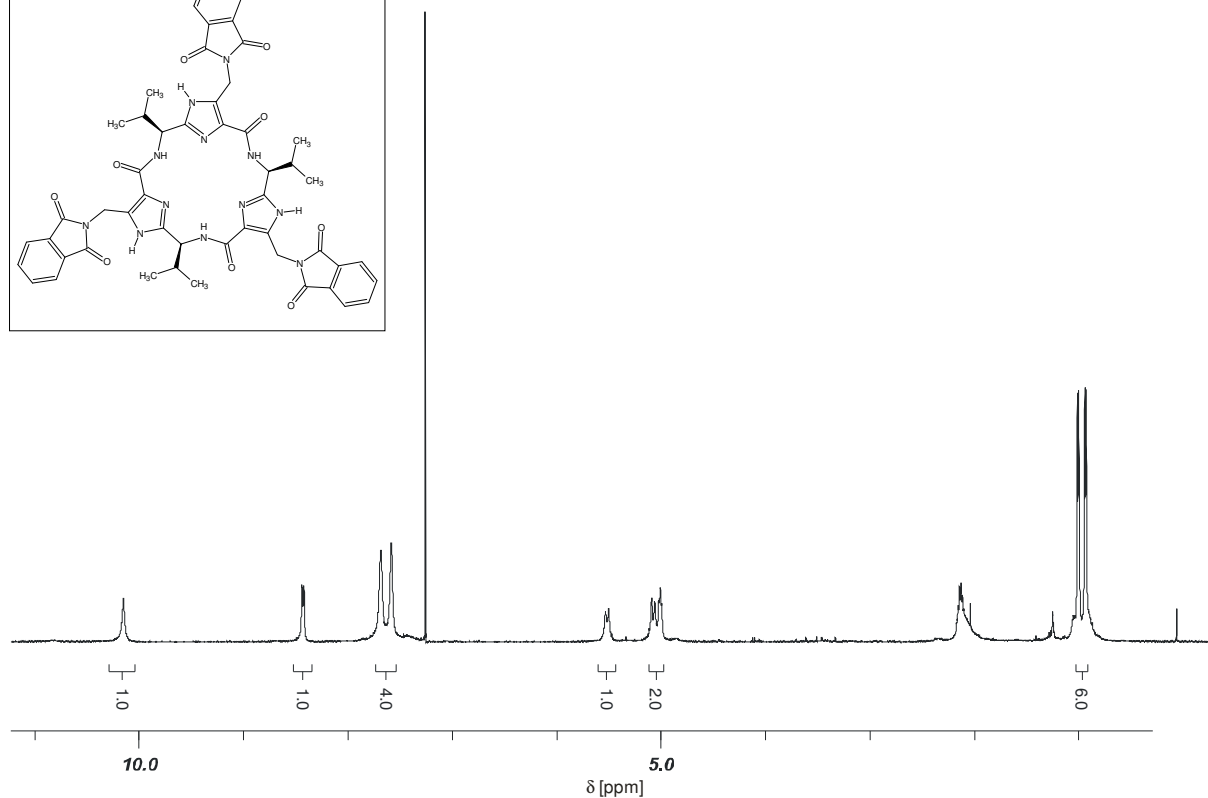
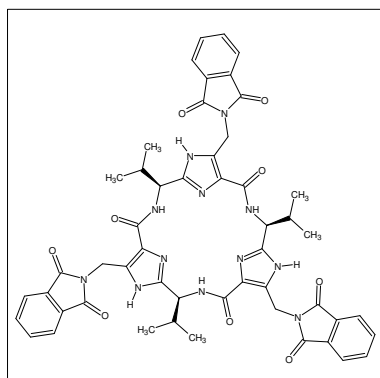
Spektrenanhang

Plattform 60b



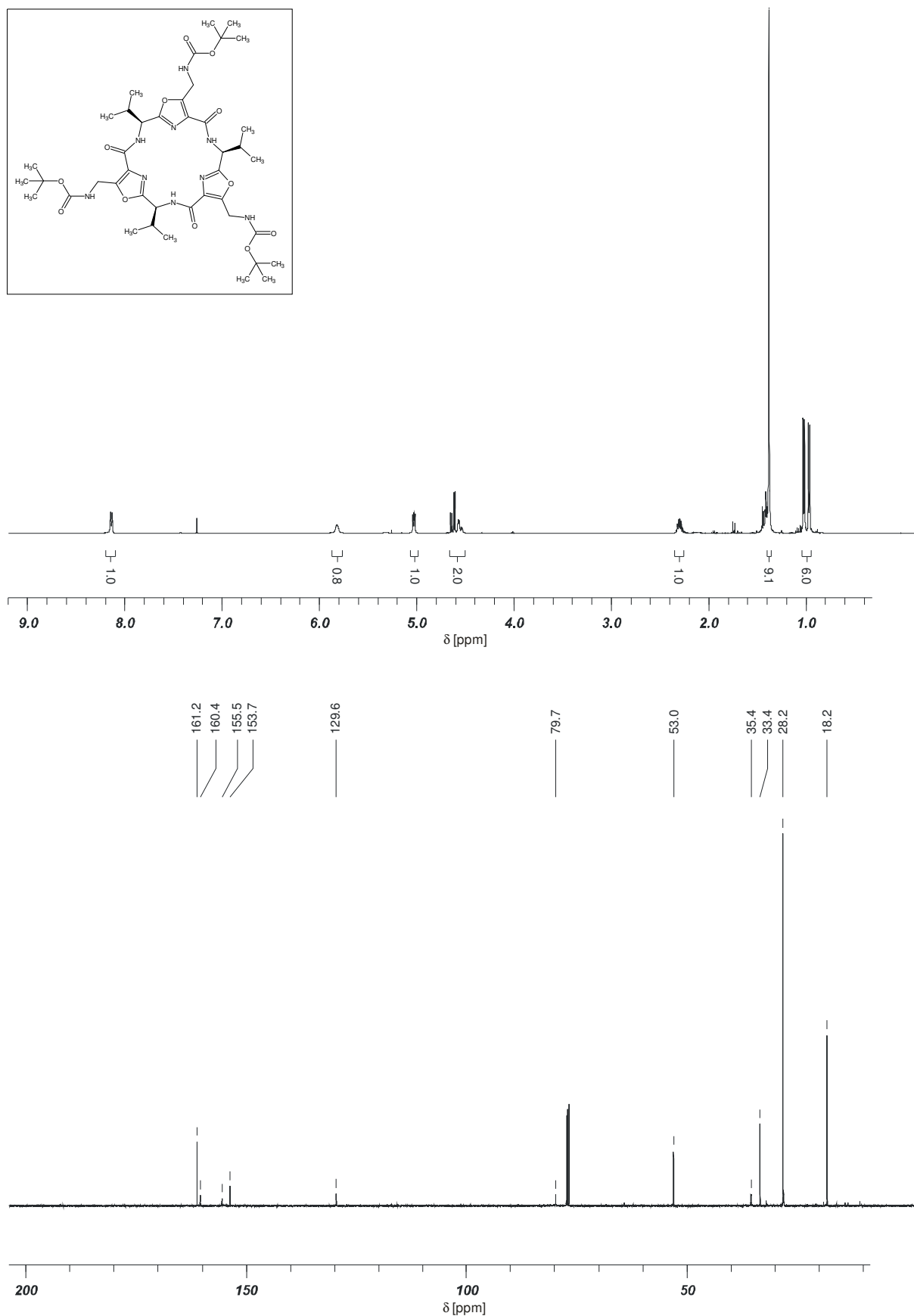
Spektrenanhang

Plattform 61a



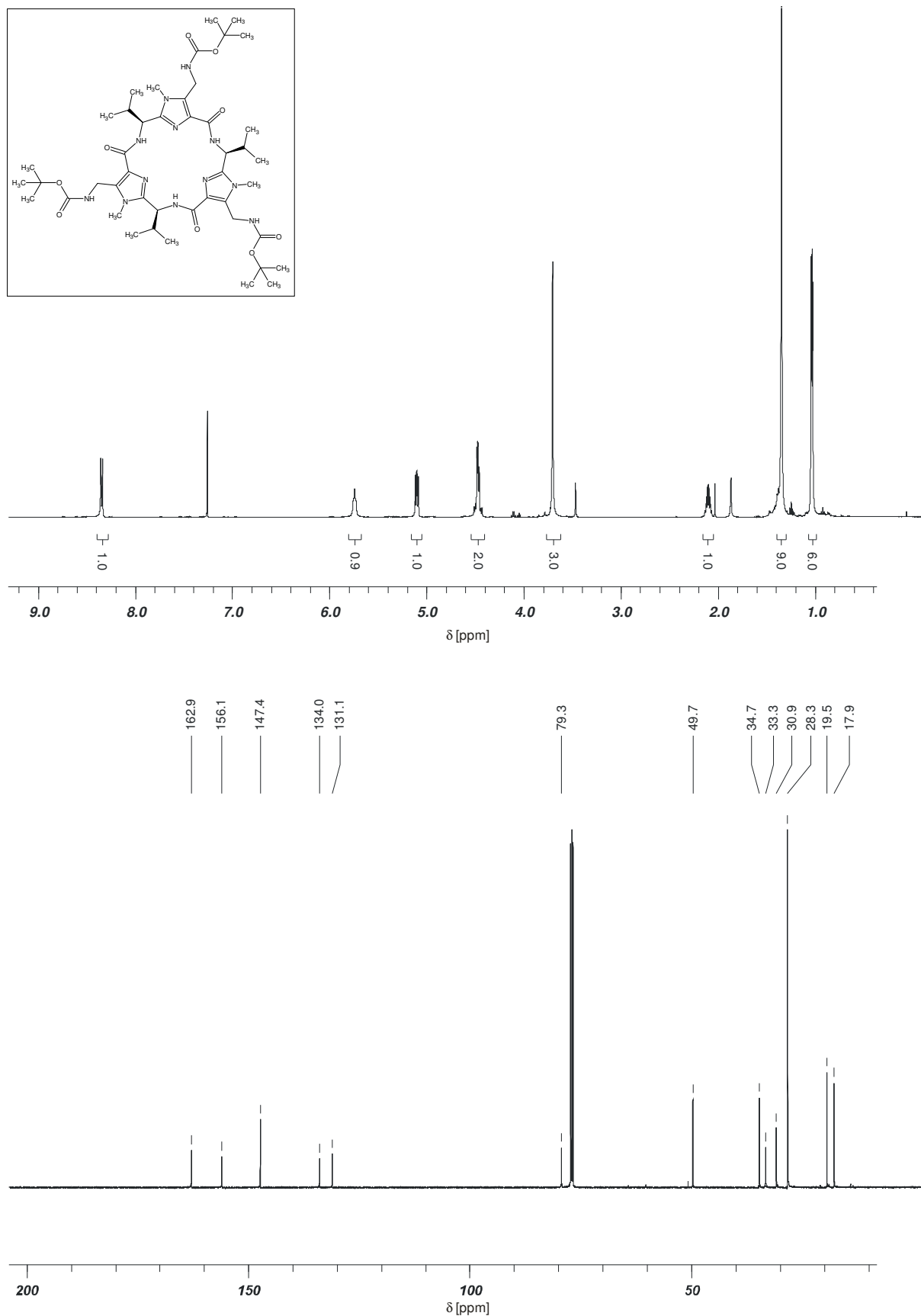
Spektrenanhang

Plattform 62a



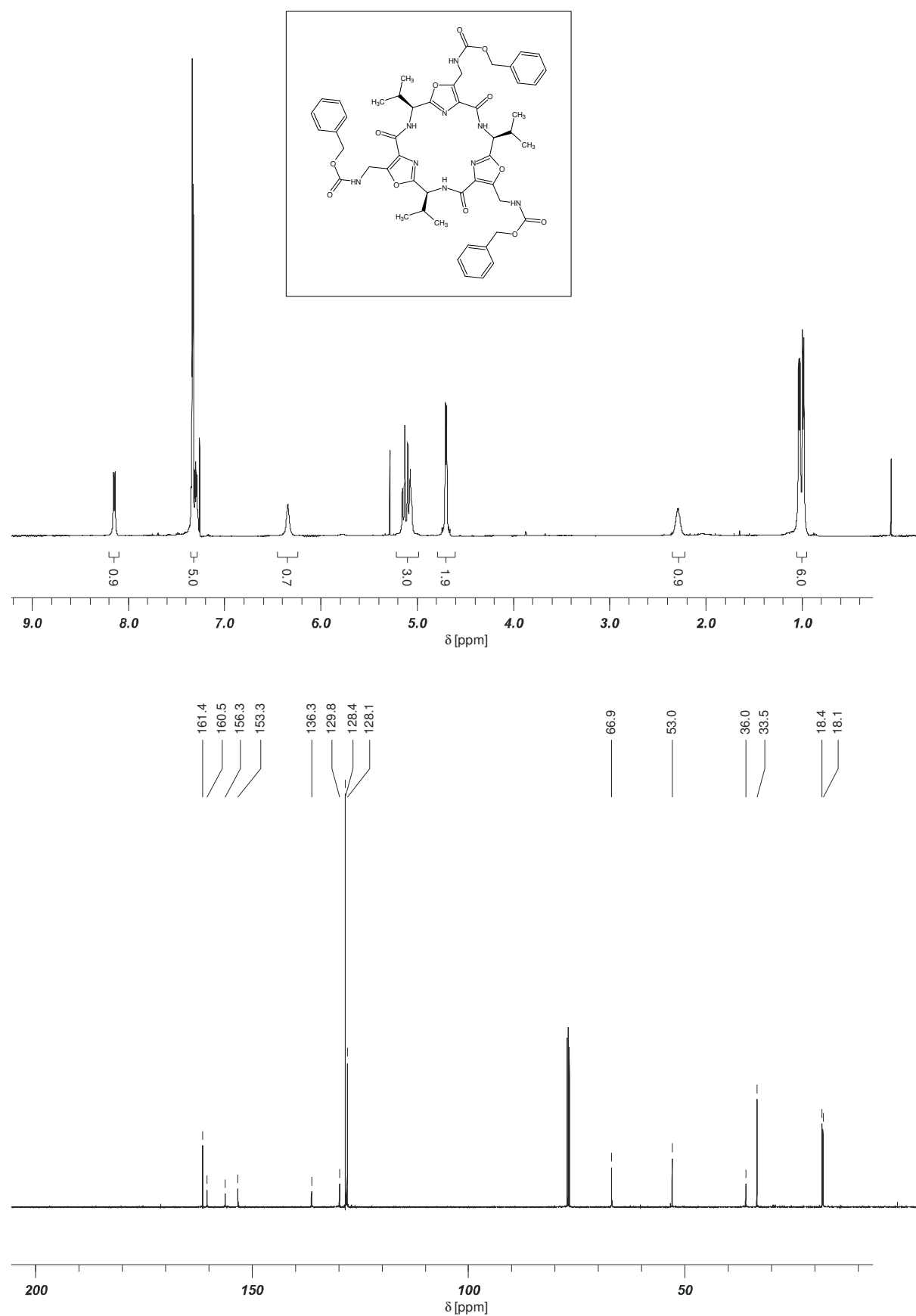
Spektrenanhang

Plattform 62b



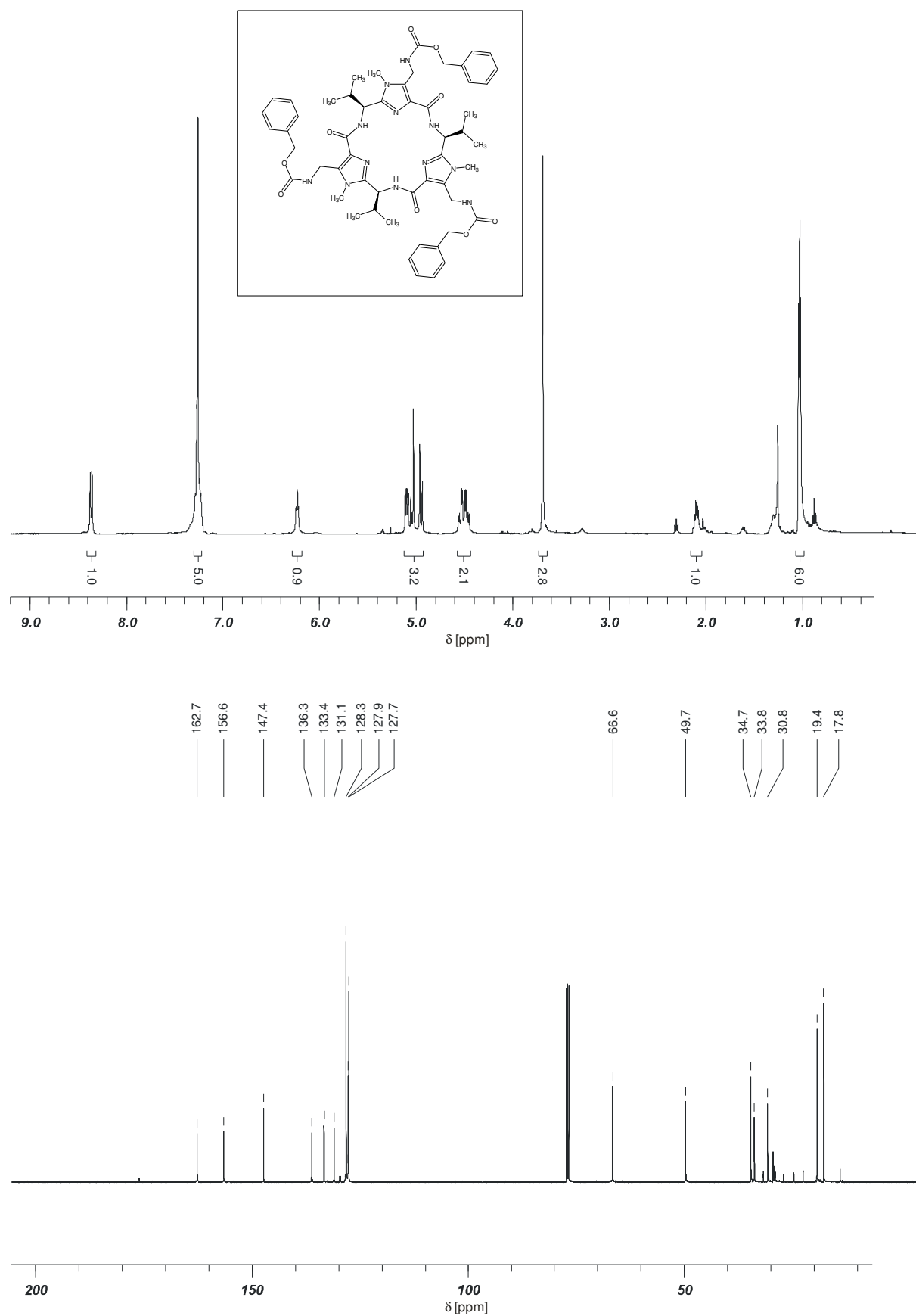
Spektrenanhang

Plattform 63a



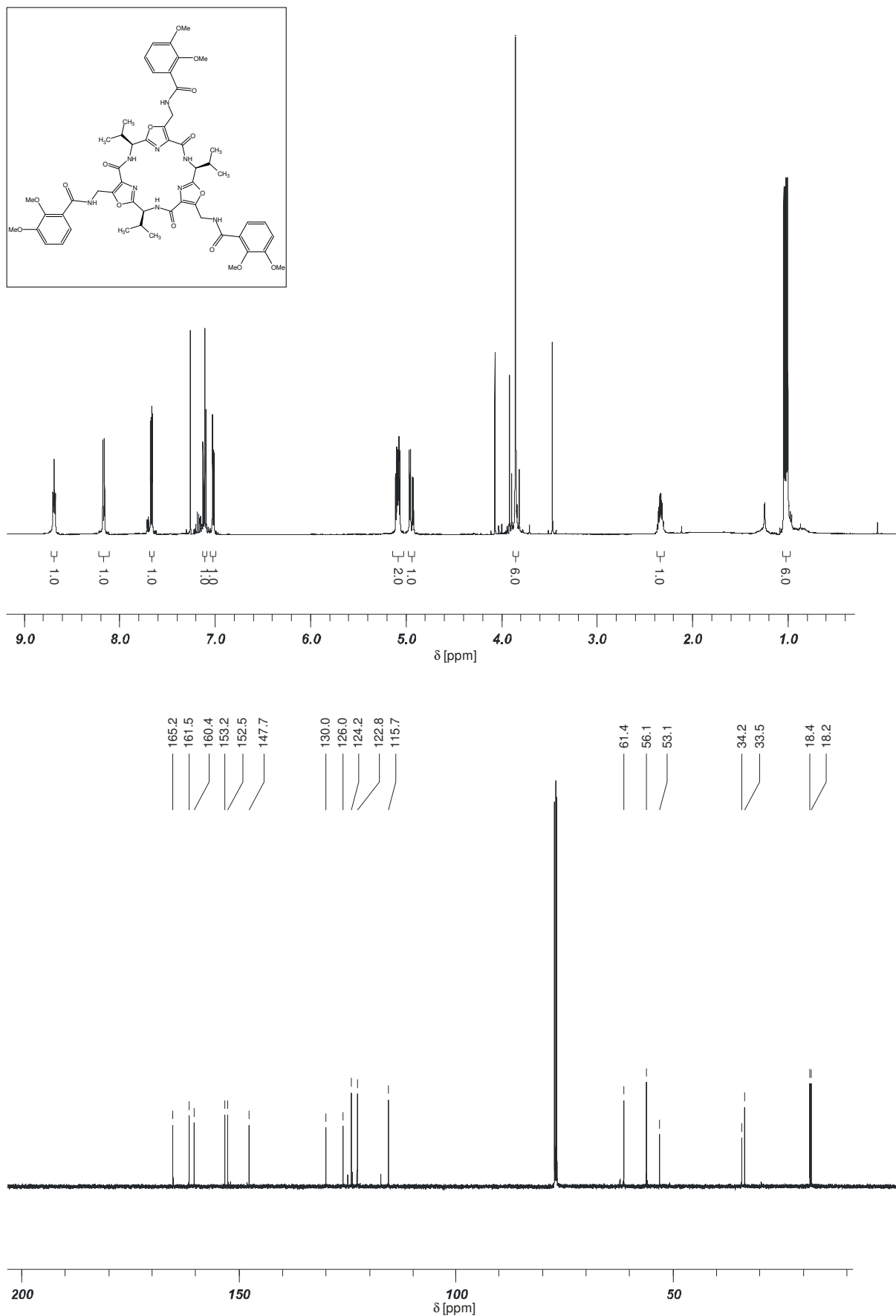
Spektrenanhang

Plattform 63b



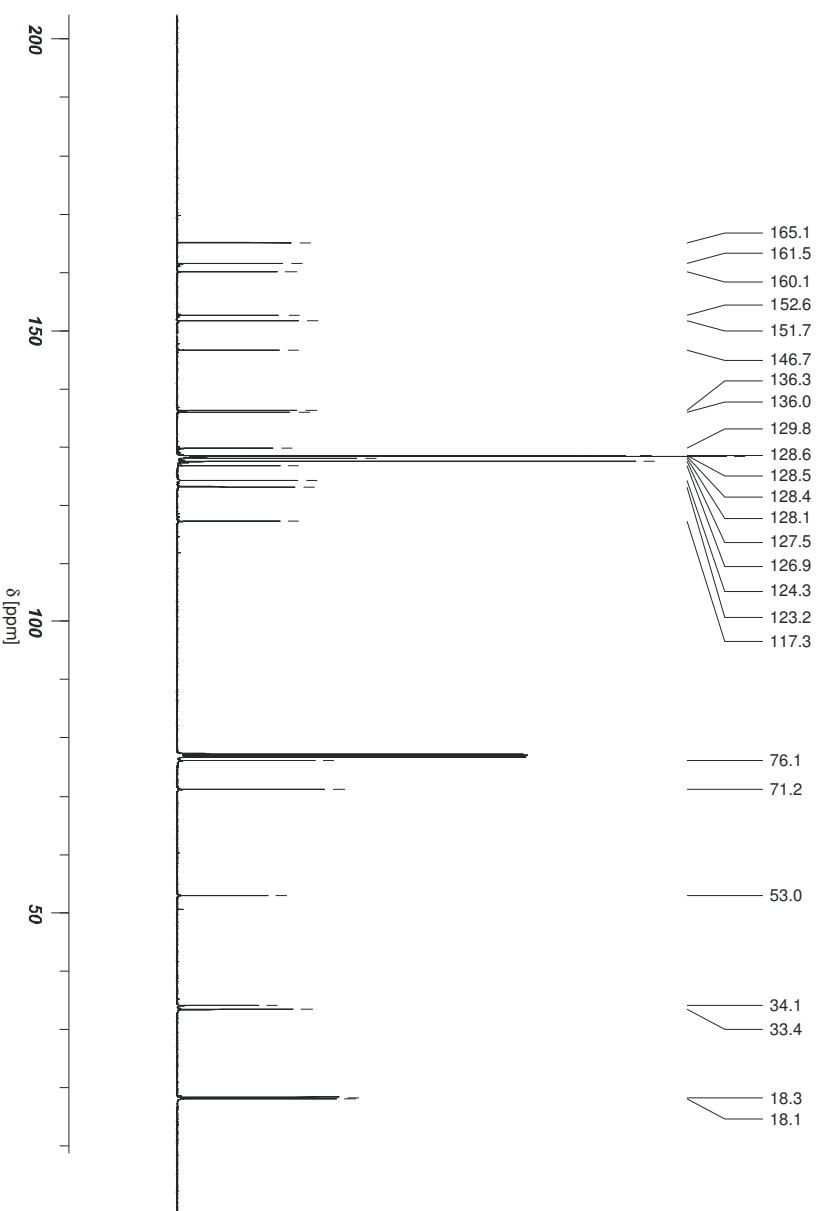
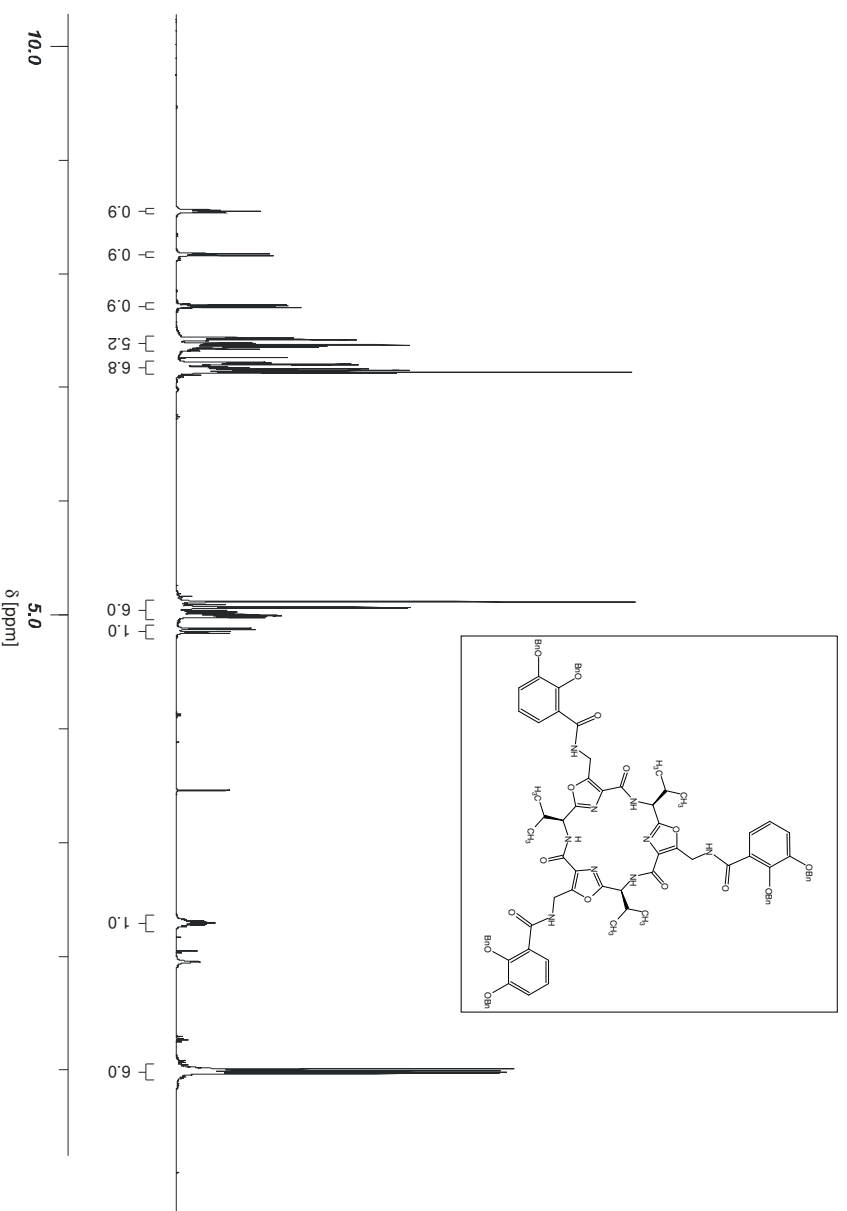
Spektrenanhang

Plattform 71a



Spektrenanhang

Plattform 71b



8. LITERATURVERZEICHNIS

- ¹ (a) M. J. Garson, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1699.
(b) B. S. Davidson, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1771.
(c) N. Fusetani, S. Matsunoga, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1793.
- ² (a) J. M. Gerard, P. Haden, M. T. Kelly, R. J. Andersen, *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 80.
(b) D-C. Oh, C. A. Kauffman, P. R. Jensen, W. Fenical, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 515.
- ³ (a) M. K. Renner, Y-S. Shen, X-C. Cheng, P. R. Jensen, W. Frankmoelle, C. A. Kauffman, W. Fenical, E. Lobkovsky, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11273.
(b) A. Randazzo, G. Bifulco, C. Giannini, M. Bucci, C. Debitus, G. Cirino, L. Gomez-Paloma, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10870.
- ⁴ (a) T. Imaeda, Y. Hamada, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 591.
(b) D. P. Clark, J. Carroll, S. Naylor, P. Crews, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8757.
(c) E. W. Schmidt, D. J. Faulkner, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3043.
- ⁵ (a) A. K. Todorova, F. Jüttner, A. Linden, T. Plüss, W. v. Philipsborn, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7891.
(b) M. T. Hamann, C. S. Otto, P. J. Scheuer, D. C. Dunbar, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6594.
(c) M. A. Rashid, K. R. Gustafson, L. K. Cartner, N. Shigematsu, L. K. Pannell, M. R. Boyd, *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 117.
- ⁶ (a) N. Fusetani, T. Sugawara, S. Matsunaga, H. Hirota, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7811.
(b) W. D. Clark, T. Corbett, F. Valeriote, P. Crews, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9285.
(c) P. Wipf, P. C. Fritch, S. J. Geib, A. M. Sefler, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4105.
(d) A. Napolitano, M. Rodriguez, I. Bruno, S. Marzocco, G. Autore, R. Riccio, L. Gomez-Paloma, *Tetrahedron* **2003**, 59, 10203.
- ⁷ (a) J. Ogino, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, C. D. Smith, *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 581.
(b) I. Bonnard, M. Rolland, J-M. Salmon, E. Debiton, C. Barthomeuf, B. Banaigs, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 1266.
- ⁸ (a) C. M. Ireland, A. R. Durso, Jr., R. A. Newman, M. P. Hacker, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1807.
(b) C. N. Holzapfel, W. J. v. Zyl, *Tetrahedron* **1990**, 46, 649.
- ⁹ P. Wipf, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2115.
- ¹⁰ J. P. Michael, G. Pattenden, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1.
- ¹¹ C. J. Hawkins, D. J. Watters, M. F. Lavin, D. L. Parry, E. J. McCaffrey, WO Patent 9005731, 31. Mai, 1990; *Chem. Abstr.* **1991**, 114, 75194x.
- ¹² T. W. Hambley, C. J. Hawkins, M. F. Lavin, A. Van den Brenk, D. J. Watters, *Tetrahedron* **1992**, 48, 341.
- ¹³ M. R. Prinsep, R. E. Moore, I. A. Levine, G. M. L. Patterson, *J. Nat. Prod.* **1992**, 55, 140.
- ¹⁴ P. Wipf, C. P. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10975.
- ¹⁵ P. Wipf, C. P. Miller, C. M. Grant, *Tetrahedron* **2000**, 56, 9143.
- ¹⁶ P. Wipf, S. Venkatraman, C. P. Miller, S. J. Geib, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1554; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1516.
- ¹⁷ D. Mink, S. Mecozzi, J. Rebek, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5709.
- ¹⁸ G. Haberhauer, L. Somogyi, J. Rebek, Jr., *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5013.
- ¹⁹ T. Bártfai, X. Lu, H. Badie-Mahdavi, A. M. Barr, A. Mazarati, X-Y. Hua, T. Yaksh, G. Haberhauer, S. Conde Ceide, L. Trembleau, L. Somogyi, L. Kröck, J. Rebek, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, 101, 10470.
- ²⁰ L. Somogyi, G. Haberhauer, J. Rebek, Jr., *Tetrahedron* **2001**, 57, 1699.

- ²¹ C. Boss, P. H. Rasmussen, A. R. Wartini, S. R. Waldvogel, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6327.
- ²² A. Bertram, J. S. Hannam, K. A. Jolliffe, F. González-Lopez de Turisó, G. Pattenden, *Synlett*, **1999**, *10*, 1723.
- ²³ A. J. Blake, J. S. Hannam, K. A. Jolliffe, G. Pattenden, *Synlett*, **2000**, *10*, 1515.
- ²⁴ G. Pattenden, T. Thomson, *Chem. Commun.* **2001**, *8*, 717.
- ²⁵ G. Pattenden, T. Thompson, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2459.
- ²⁶ Y. Singh, N. Sokolenko, M. J. Kelso, L. R. Gahan, G. Abbenante, D. P. Fairlie, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 333.
- ²⁷ G. Chang, W. C. Guida, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4379.
- ²⁸ D. Q. McDonald, W. C. Still, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7743.
- ²⁹ F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Kiskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comput. Chem.* **1990**, *112*, 440.
- ³⁰ G. Haberhauer, F. Rominger, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3209.
- ³¹ G. Haberhauer, E. Drosdow, T. Oeser, F. Rominger, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1853.
- ³² G. Haberhauer, *Synlett* **2004**, 1003.
- ³³ G. Haberhauer, T. Oeser, F. Rominger, *Chem. Commun.* **2004**, 2044.
- ³⁴ W. Wierenga, H. I. Skulnick, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 310.
- ³⁵ C. Mordant, P. Duenkelmann, V. Ratovelomanana-Vidal, J-P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3017.
- ³⁶ W. G. Laver, A. Neuberger, J. J. Scott, *J. Chem. Soc.* **1959**, 1474.
- ³⁷ U. Schöllkopf, R. Schröder, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 358; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 333.
- ³⁸ (a) J. P. Bosmans, J. Van der Eycken, M. Vandewalle, A. Hulkenberg, R. Van Hes, W. Veerman, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3877.
(b) J. Tang, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7793.
(c) S. Hirashima, T. Suzuki, T. Ishida, S. Noji, S. Yata, I. Ando, M. Komatsu, S. Ikeda, H. Hashimoto, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4721.
- ³⁹ M. J. O'Donnell, C. L. Barney, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3067.
- ⁴⁰ (a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 3726.
(b) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289.
(c) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 5138.
(d) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719.
(e) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267.
(f) B. R. Buckley, *Ann. Rep. Prog. Chem. Sect. B* **2007**, *103*, 90.
(g) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Huttl, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1590; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 1570.
- ⁴¹ (a) S. K. Sharma, M. Husain, R. Kumar, L. A. Samuelson, J. Kumar, A. C. Watterson, V. S. Parmar, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 209.
(b) G. Grogan, *Ann. Rep. Prog. Chem. Sect. B* **2007**, *103*, 223.
(c) P. Gadler, S. M. Glueck, W. Kroutil, B. M. Nestl, B. Larissegger-Schnell, B. T. Ueberbacher, S. R. Wallner, K. Faber, *Biochem. Soc. Trans.* **2006**, *34*, 296.
- ⁴² L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Syntheses*; Elsevier Academic Press, **2005**.
- ⁴³ U. Knof, A. von Zelewsky, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 312; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 302.
- ⁴⁴ N. Yoshikawa, Y. M. A. Yamada, J. Das, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4168.

- 45 C. Hamann, A. von Zelewsky, A. Neels, H. Stoeckli-Evans, *Dalton Trans.* **2004**, 402.
- 46 G. Haberhauer, T. Oeser, F. Rominger, *Chem. Commun.* **2005**, 2799.
- 47 (a) P. Coppo, E. A. Plummer, L. De Cola, *Chem. Commun.* **2004**, 1774.
- (b) Y.-M. Cheng, Y.-S. Yeh, P.-T. Chou, G.-H. Lee, *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 7770.
- 48 K. N. Raymond, E. A. Dertz, S. S. Kim, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2003**, 100, 3584.
- 49 J. B. Neilands, *Inorganic Biochemistry*; G. Eichhorn Ed.; Elsevier: Amsterdam, **1973**, p 167.
- 50 I. G. O'Brien, F. Gibson, *Biochim. Biophys. Acta* **1970**, 215, 393.
- 51 J. R. Pollack, J. B. Neilands, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1970**, 38, 989.
- 52 J. R. Telford, K. N. Raymond, *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Elsevier Science: Oxford, **1996**; Vol. 1, p 245.
- 53 E. J. Corey, S. Bhattacharyya, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 3919.
- 54 W. H. Rastetter, T. J. Erickson, M. C. Venuti, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5011.
- 55 A. Shanzer, J. Libman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 846.
- 56 (a) L. Langman, I. G. Young, G. E. Frost, H. Rosenberg, F. Gibson, *J. Bacteriol.* **1972**, 112, 1142.
- (b) I. G. O'Brien, G. B. Cox, F. Gibson, *Biochim. Biophys. Acta* **1971**, 237, 537.
- 57 H. Boukhalfa, A. L. Crumbliss, *BioMetals* **2002**, 15, 325.
- 58 K. Spartalian, W. T. Oosterhuis, J. B. Neilands, *J. Chem. Phys.* **1975**, 62, 3538.
- 59 (a) L. D. Loomis, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 906.
- (b) W. R. Harris, C. J. Carrano, S. R. Cooper, S. R. Sofen, A. E. Avdeef, J. V. McArdle, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 6097.
- (c) W. R. Harris, C. J. Carrano, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2213.
- 60 (a) M. E. Cass, T. M. Garrett, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1677.
- (b) V. L. Pecoraro, W. R. Harris, G. B. Wong, C. J. Carrano, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 4623.
- 61 (a) S. M. Cohen, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 3624.
- (b) S. M. Cohen, M. Meyer, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6277.
- 62 S. S. Isied, G. Kuo, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 1763.
- 63 D. S. Plaha, H. J. Rogers, *Biochim. Biophys. Acta* **1983**, 760, 246.
- 64 T. B. Karpishin, T. D. P. Stack, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6115.
- 65 J. V. McArdle, S. R. Sofen, S. R. Cooper, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **1978**, 17, 3075.
- 66 D. J. Ecker, L. D. Loomis, M. E. Cass, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2457.
- 67 (a) T. B. Karpishin, T. M. Dewey, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1842.
- (b) T. B. Karpishin, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 486; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 466.
- 68 P. Thulasiraman, S. M. C. Newton, J. D. Xu, K. N. Raymond, C. Mai, A. Hall, M. A. Montague, P. E. Klebba, *J. Bacteriol.* **1998**, 180, 6689.
- 69 A. E. Martel, W. F. Anderson, D. G. Bandman, *Development of Iron Chelators for Clinical Use*; Elsevier: North Holland, New York, **1981**.
- 70 (a) M. Lofthagen, R. VernonClark, K. K. Baldrige, J. S. Siegel, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 61.
- (b) M. Lofthagen, J. S. Siegel, M. Hackett, *Tetrahedron* **1995**, 51, 6195.
- 71 A. W. Coleman, C. C. Lin, M. Miocque, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1402; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1381.
- 72 B. Tse, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7892.
- 73 B. Tse, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7807.
- 74 E. J. Corey, S. D. Hurt, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3923.
- 75 J. C. Ryu, H. N. Shin, D. H. Kim, S. H. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2001**, 22, 1293.

- ⁷⁶ (a) D. L. Caulder, C. Brückner, R. E. Powers, S. König, T. N. Parac, J. A. Leary, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8923.
(b) S. König, C. Brückner, K. N. Raymond, J. A. Leary, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1998**, *9*, 1099.
(c) C. Brückner, R. E. Powers, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1937; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1837.
- ⁷⁷ (a) M. C. Venuti, W. H. Rastetter, J. B. Neilands, *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 123.
(b) W. R. Harris, F. L. Weitz, K. N. Raymond, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 177.
(c) Y. Tor, J. Libman, A. Shanzler, C. E. Felder, S. Lifson, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6661.
(d) T. D. P. Stack, Z. Hou, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6466.
- ⁷⁸ (a) M. Schnabelrauch, D. A. M. Egbe, L. Heinisch, R. Reissbrodt, U. Möllmann, *BioMetals* **1998**, *11*, 243.
(b) S. Dhungana, S. Heggemann, L. Heinisch, U. Möllmann, H. Boukhalfa, A. L. Crumbliss, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 7079.
(c) S. Heggemann, U. Moellmann, P. Gebhardt, L. Heinisch, *BioMetals* **2003**, *16*, 539.
- ⁷⁹ (a) M. Apostol, P. Baret, G. Serratrice, J. Desbrieres, J-L. Putaux, M-J. Stebe, D. Expert, J-L. Pierre, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2636; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 2580.
(b) F. Thomas, P. Baret, D. Imbert, J-L. Pierre, G. Serratrice, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3035.
- ⁸⁰ M. Albrecht, I. Janser, R. Fröhlich, *Synthesis* **2004**, 1977.
- ⁸¹ (a) S. J. Rodgers, C. W. Lee, C. Y. Ng, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 1622.
(b) B. P. Hay, D. A. Dixon, R. Vargas, J. Garza, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 3922.
- ⁸² (a) N. Cheraiti, M. E. Brik, A. Gaudemer, G. Kunesch, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 781.
(b) N. Cheraiti, M. E. Brik, G. Kunesch, A. Gaudemer, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *575*, 149.
- ⁸³ M. Albrecht, S. J. Franklin, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 5785.
- ⁸⁴ J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711.
- ⁸⁵ O. Korpion, K. Mislou, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4784.
- ⁸⁶ W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* **1968**, 1445.
- ⁸⁷ W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *Chem. Commun.* **1972**, 10.
- ⁸⁸ W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567.
- ⁸⁹ W. S. Knowles, W. C. Christopf, K. E. Koenig, C. F. Hobbs, *Adv. Chem. Ser.* **1982**, *196*, 325.
- ⁹⁰ (a) H. B. Kagan, T. P. Dang, *Chem. Commun.* **1971**, 481.
(b) H. B. Kagan, T. P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429.
- ⁹¹ M. D. Fryzuk, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6262.
- ⁹² K. Achiwa, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 8265.
- ⁹³ (a) M. Fiorini, F. Marcati, G. M. Giongo, *J. Mol. Catal.* **1978**, *4*, 125.
(b) M. Fiorini, G. M. Giongo, *J. Mol. Catal.* **1979**, *5*, 303.
(c) M. Fiorini, G. M. Giongo, *J. Mol. Catal.* **1980**, *7*, 411.
- ⁹⁴ J. D. Morrison, R. E. Burnett, A. M. Aguiar, C. J. Morrow, C. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1301.
- ⁹⁵ (a) T. Hayashi, T. Mise, S. Mitachi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1133.

- (b) T. Hayashi, T. Mise, M. Fukushima, M. Kagotani, N. Nagashima, Y. Hamada, A. Matsumoto, S. Kawakami, M. Konishi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1138.
- ⁹⁶ (a) A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.
- (b) A. Miyashita, H. Takaya, T. Souchi, R. Noyori, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1245.
- ⁹⁷ M. J. Burk, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 363.
- ⁹⁸ (a) W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106.
- (b) W. S. Knowles, R. Noyori, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1238.
- ⁹⁹ O. Riant, N. Mostefai, J. Courmarcel, *Synthesis* **2004**, 2943.
- ¹⁰⁰ (a) W-L. Duan, M. Shi, G-B. Rong, *Chem. Commun.* **2003**, 2916.
- (b) B. Tao, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4048; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 3892.
- (c) A. Sudo, H. Yoshida, K. Saigo, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3205.
- (d) S-g. Lee, C. W. Lim, C. E. Song, I. O. Kim, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 4027.
- ¹⁰¹ (a) D. H. Appella, Y. Moritani, R. Shintani, E. M. Ferreira, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9473.
- (b) B. H. Lipshutz, J. M. Servesko, T. B. Peterson, P. Papa, A. A. Lover, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1273.
- ¹⁰² N. S. Shaikh, S. Enthaler, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2531; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 2497.
- ¹⁰³ J. F. Jensen, B. Y. Svendsen, T. V. La Cour, H. L. Pedersen, M. Johannsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4558.
- ¹⁰⁴ B-M. Fan, J-H. Xie, S. Li, L-X. Wang, Q-L. Zhou, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 1275.
- ¹⁰⁵ A-M. Carroll, T. P. O'Sullivan, P. J. Guiry, *Adv. Synth. Cat.* **2005**, *347*, 609.
- ¹⁰⁶ A. Chen, L. Ren, C. M. Crudden, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9704.
- ¹⁰⁷ J-P. Goddard, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1455.
- ¹⁰⁸ E. Fernandez, K. Maeda, M. W. Hooper, J. M. Brown, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1840.
- ¹⁰⁹ (a) B. Breit, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 264.
- (b) S. Gladiali, J. C. Bayon, C. Claver, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1453.
- ¹¹⁰ F. Agbossou, J-F. Carpentier, A. Mortreux, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2485.
- ¹¹¹ K. Nozaki, H. Takaya, T. Hiyama, *Topics in Catalysis* **1998**, *4*, 175.
- ¹¹² J. Klosin, C. R. Landis, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1251.
- ¹¹³ G. Kiss, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3435.
- ¹¹⁴ (a) J. Girones, J. Duran, A. Polo, J. Real, *Chem. Commun.* **2003**, 1776.
- (b) L. Wang, W. H. Kwok, A. S. C. Chan, T. Tu, X. Hou, L. Dai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2291.
- (c) H. Zhou, J. Hou, J. Cheng, S. Lu, H. Fu, H. Wang, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *543*, 227.
- ¹¹⁵ Y. Kawashima, K. Okano, K. Nozaki, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 347.
- ¹¹⁶ D. Monguchi, C. Beemelmans, D. Hashizume, Y. Hamashima, M. Sodeoka, Mikiko, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 867.
- ¹¹⁷ D. J. Shermer, P. A. Slatford, D. D. Edney, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *18*, 2845.
- ¹¹⁸ (a) I. Aillaud, J. Collin, J. Hannedouche, E. Schulz, *Dalton Trans.* **2007**, 5105.
- (b) K. K. Hii, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 341.
- (c) K. C. Hultsch, *Adv. Synth. Cat.* **2005**, *347*, 367.
- ¹¹⁹ (a) B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813.

- (b) T. Graening, H-G. Schmalz, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2684; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 2580.
- ¹²⁰ B. M. Trost, M. R. Machacek, A. Aponick, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 747.
- ¹²¹ G. Helmchen, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 203.
- ¹²² B. M. Trost, R. Madsen, S. D. Guile, B. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5947.
- ¹²³ S. J. Greenfield, A. Agarkov, S. R. Gilbertson, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3069.
- ¹²⁴ D. Zhao, J. Sun, K. Ding, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5952.
- ¹²⁵ R. Shintani, K. Takatsu, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1191.
- ¹²⁶ (a) C. K. Jana, A. Studer, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6662; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 6542.
- (b) T. Shibata, K. Takasaku, Y. Takesue, N. Hirata, K. Tagaki, *Synlett* **2002**, *10*, 1681.
- ¹²⁷ K. Hiroi, K. Watanabe, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3067.
- ¹²⁸ (a) H. Nakano, Y. Okuyama, Y. Suzuki, R. Fujita, C. Kabuto, *Chem. Commun.* **2002**, 1146.
- (b) H. Nakano, K. Takahashi, Y. Okuyama, C. Senoo, N. Tsugawa, Y. Suzuki, R. Fujita, K. Sasaki, C. Kabuto, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7092.
- (c) K. Hiroi, K. Watanabe, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1841.
- ¹²⁹ T. Shibata, D. Fujiwara, K. Endo, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 464.
- ¹³⁰ (a) Y. Oderaotoshi, W. Cheng, S. Fujitomi, Y. Kasano, S. Minakata, M. Komatsu, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5043.
- (b) J. M. Longmire, B. Wang, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13400.
- ¹³¹ (a) R. Shintani, M. Murakami, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12356.
- (b) K. Hori, H. Kodama, T. Ohta, I. Furukawa, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5017.
- ¹³² A. D. Melhado, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12638.
- ¹³³ D. Carmona, M. P. Lamata, F. Viguri, R. Rodriguez, F. J. Lahoz, L. A. Oro, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9746.
- ¹³⁴ C. Najera, M. De Retamosa, J. M. Sansano, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4025.
- ¹³⁵ (a) D. J. Wallace, R. L. Sidda, R. A. Reamer, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1051.
- (b) B. J. Cowen, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10988.
- ¹³⁶ P. A. Wender, C. O. Husfeld, E. Langkopf, J. A. Love, N. Pleuss, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7203.
- ¹³⁷ (a) K. Tanaka, *Synlett* **2007**, 1977.
- (b) K. Tanaka, Y. Otake, H. Sagac, K. Noguchi, M. Hirano, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1332; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 1312.
- ¹³⁸ K. Tanaka, A. Kamisawa, T. Suda, K. Noguchi, M. Hirano, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12078.
- ¹³⁹ H-K. Luo, L. B. Khim, H. Schumann, C. Lim, T. X. Jie, H-Y. Yang, *Adv. Synth. Cat.* **2007**, *349*, 1781.
- ¹⁴⁰ (a) B. E. Rossiter, N. M. Swingle, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771.
- (b) T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829.
- (c) J. Christoffers, G. Koripelly, A. Rosiak, M. Roessle, *Synthesis* **2007**, 1279.
- (d) F. Lopez, B. L. Feringa, *Asymmetric Synthesis* **2007**, 78.
- ¹⁴¹ T. Konno, T. Tanaka, T. Miyabe, A. Morigaki, T. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2106.
- ¹⁴² P. Mauleon, I. Alonso, M. Rodriguez Rivero, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9924.
- ¹⁴³ (a) F. López, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12784.
- (b) F. López, S. R. Harutyunyan, A. Meetsma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2812; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 2752.

- ¹⁴⁴ B. M. Ruiz, K. Geurts, M. A. Fernandez-Ibanez, B. ter Horst, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5123.
- ¹⁴⁵ T. Nishimura, T. Katoh, K. Takatsu, R. Shintani, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14158.
- ¹⁴⁶ J. Siewert, R. Sandmann, P. von Zezschqitz, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7252; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, 46, 7122.
- ¹⁴⁷ (a) G. Bringmann, A. J. Price Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 5518; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, 44, 5384.
(b) T. Hayashi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 41.
(c) S. P. Stanforth, *Tetrahedron* **1998**, 54, 263.
- ¹⁴⁸ (a) N. Miyaoura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513.
(b) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147.
(c) A. Suzuki, *Proc. Jpn. Acad. B* **2004**, 80, 359.
- ¹⁴⁹ (a) K. Tamao, K. Sumitani, Y. Kiso, M. Zembayashi, A. Fujioka, S. Kodama, I. Nakajima, A. Minato, M. Kumada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49, 1958.
(b) K. Tamao, S. Kodama, I. Nakajima, M. Kumada, A. Minato, K. Suzuki, *Tetrahedron* **1982**, 38, 3347.
(c) E. J.-G. Anctil, V. Snieckus, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 150.
- ¹⁵⁰ (a) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821.
(b) E. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* **2002**, 1, 229-247.
- ¹⁵¹ (a) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4992.
(b) A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5478.
- ¹⁵² (a) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 918.
(b) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2719.
(c) T. Hiyama, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 58.
- ¹⁵³ (a) T. D. Nelson, R. D. Crouch, *Organic Reactions* **2004**, 63, 265.
(b) J. Hassan, M. Sevignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359.
- ¹⁵⁴ (a) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581.
(b) R. F. Heck, J. P. Nolley, Jr., *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320.
(c) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009.
- ¹⁵⁵ (a) M. Shibasaki, E. M. Vogl, T. Ohshima, *Adv. Synth. Cat.* **2004**, 346, 1533.
(b) A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2945.
(c) O. Loiseleur, M. Hayashi, M. Keenan, N. Schmees, A. Pfaltz, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 16.
- ¹⁵⁶ A. Ashimori, L. E. Overmann, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4571.
- ¹⁵⁷ (a) K. Tamao, A. Minato, N. Miyake, T. Mastuda, Y. Kiso, M. Kumada, *Chem. Lett.* **1975**, 133.
(b) K. Tamao, H. Yamamoto, H. Matsumoto, N. Miyake, T. Hayashi, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 1389.
- ¹⁵⁸ T. Hayashi, K. Hayashizaki, T. Kiyoi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8153.
- ¹⁵⁹ (a) M. Uemura, H. Nishimura, T. Hayashi, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 473, 129.
(b) M. Uemura, H. Nishimura, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 107.
- ¹⁶⁰ A. N. Cammidge, K. V. L. Crepy, *Chem. Commun.* **2000**, 1723.
- ¹⁶¹ J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12051.
- ¹⁶² A. Herrbach, A. Marinetti, O. Baudoin, D. Guenard, F. Gueritte, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4897.
- ¹⁶³ (a) O. Baudoin, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4223.
(b) K. Mikami, T. Miyamoto, M. Hatano, *Chem. Commun.* **2004**, 2082.

- (c) G. Bringmann, A. Hamm, M. Schraut, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2805.
 (d) J. F. Jensen, M. Johannsen, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3025.
 (e) M. Genov, A. Almorin, P. Espinet, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 625.
 164 M. Genov, B. Fuentes, P. Espinet, B. Pelaz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2593.
 165 T. Shimada, Y-H. Cho, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13396.
 166 (a) H. Horibe, Y. Fukuda, K. Kondo, H. Okuno, Y. Murakami, T. Aoyama, *Tetrahedron* **2004**, 60, 10701.
 (b) S. Pellet-Rostaing, C. Saluzzo, R. Ter Halle, J. Breuzard, L. Vial, F. Le Guyader, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1983.
 (c) B. K. Vriesema, R. M. Kellogg, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2049.
 (d) T. Hayashi, M. Konishi, M. Fukushima, K. Kanehira, T. Hioki, M. Kumada, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2195.
 167 J. Meisenheimer, L. Lichtenstadt, *Chem. Ber.* **1911**, 44, 456.
 168 P. Finocchiaro, D. Gust, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8172.
 169 K. Mislow, *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9, 26.
 170 C. Bolm, W. M. Davis, R. L. Halterman, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 882; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 835.
 171 C. Bolm, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5101.
 172 T. Benincori, G. Celentano, T. Pilati, A. Ponti, S. Rizzo, F. Sannicoló, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6339; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, 45, 6193.
 173 M. T. Powell, A. M. Porte, K. Burgess, *Chem. Commun.* **1998**, 2161.
 174 M. R. Whitnall, K. K. Hii, M. Thornton-Pett, T. P. Kee, *J. Organomet. Chem.* **1997**, 529, 35.
 175 R. Dorta, L. Shimon, D. Milstein, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 751.
 176 B. Laleu, G. Bernardinelli, R. Chauvin, J. Lacour, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7412.
 177 B. K. Blackburn, S. G. Davies, M. Whittaker, *Stereochemistry of Organometallic and Inorganic Compounds* **1989**, 3, 141.
 178 S. E. Garner, A. G. Orpen, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 533.
 179 J. Polowin, S. C. Mackie, M. C. Baird, *Organometallics* **1992**, 11, 3724.
 180 H. Brunner, R. Oeschey, B. Nuber, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 941; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 866.
 181 P. L. Pickard, T. L. Tolbert, *Org. Synth.* **1973**; *Collect. Vol. V*, pp 520-522.
 182 M. J. O'Donnell, R. L. Polt, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2663.
 183 (a) M. Ollivault-Shiflett, D. B. Kimball, L. A. P. Silks, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5150.
 (b) F. Bennington, R. D. Morin, *J. Org. Chem.* **1951**, 26, 194.
 184 (a) U. Grabowska, A. Rizzo, K. Farnell, M. Quibell, *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 475.
 (b) E. Mann, H. Kessler, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4567.
 (c) T. W. von Geldern, C. Hutchins, J. A. Kester, J. R. Wu-Wong, W. Chiou, D. B. Dixon, T. J. Opgenroth, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 957.
 (d) J. Singh, T. D. Gordon, W. G. Earley, B. A. Morgan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 211.
 185 (a) O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1981**, 1.
 (b) H. Vorbuggen, K. Kroliekiewicz, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4471.
 186 (a) C. Christensen, C. B. Schiodt, N. T. Foged, M. Meldal, *QSAR Comb. Sci.* **2003**, 22, 754.
 (b) M. J. Crimmin, P. J. O'Hanlon, N. H. Rogers, F. M. Sime, G. Walker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 2059.
 187 R. J. Herr, L. N. Jungheim, J. M. III McGill, K. J. Thrasher, M. Valluri, PCT Int. Appl. **2005**, 97 pp., CODEN: PIXXD2 WO 2005019184 A1 20050303 Patent, International Publication Number: WO 2005/019184 A1.
 188 (a) P. Wipf, S. Venkatraman, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7224.

- (b) C. J. Moody, M. C. Bagley, *Synlett* **1996**, 1171.
 (c) M. C. Bagley, R. T. Buck, S. L. Hind, C. J. Moody, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 591.
- ¹⁸⁹ (a) T. Morwick, M. Hrapchak, M. DeTuri, S. Campbell, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2665.
 (b) F. Palacios, D. Aparicio, A. M. Ochoa de Retana, J. M. de Santos, J. I. Gil, J. M. Alonso, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7283.
- ¹⁹⁰ S.-L. You, J. W. Kelly, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9506.
- ¹⁹¹ J. S. Bajwa, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2299.
- ¹⁹² G. C. Barrett, *Amino Acid Derivatives—A Practical Approach*; Oxford University Press, USA, **2000**.
- ¹⁹³ C. O. Usifoh, D. M. Lambert, J. Wouters, G. K. E. Scriba, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **2001**, 334, 323.
- ¹⁹⁴ S. K. Sharma, M. J. Miller, S. M. Payne, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 357.
- ¹⁹⁵ R. A. Gardner, R. Kinkade, C. Wang, O. Phanstiel, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3530.
- ¹⁹⁶ (a) N. Berova, K. Nakanishi, R. W. Woody, *Circular Dichroism: Principles and Applications*, 2nd Edition; Wiley-VCH, **2000**.
 (b) D. A. Lightner, J. E. Gurst, *Organic conformational analysis and stereochemistry from circular dichroism spectroscopy*, Wiley-VCH, **2000**.
- ¹⁹⁷ A. Ringbom, *Complexation in analytical chemistry; a guide for the critical selection of analytical methods based on complexation reactions*; Interscience Publishers: New York, **1963**.
- ¹⁹⁸ A. Shanzer, J. Libman, S. Lifson, C. E. Felder, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7609.
- ¹⁹⁹ (a) R. Ziessel, M. Hissler, G. Ulrich, *Synthesis* **1998**, 1339.
 (b) R. Heck, F. Dumarcay, A. Marsura, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2438.
 (c) I. I. Binil, Y. Karuvath, G. T. Kakkudiyil, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1907.
- ²⁰⁰ K. D. Oyler, F. J. Coughlin, S. Bernhard, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 210.
- ²⁰¹ Gaussian 03, Revision C.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
- ²⁰² F. H. Case, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 931.
- ²⁰³ B. Mehmetaj, J. G. Haasnoot, L. De Cola, G. A. van Albada, I. Mutikainen, U. Turpeinen, J. Reedijk, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 1765.
- ²⁰⁴ V. M. Chernyshev, A. V. Chernysheva, V. A. Taranushich, *Russ. J. Appl. Chem.* **2006**, 79, 783.
- ²⁰⁵ (a) D. Ma, C. Xia, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2583.
 (b) P. R. Guzzo, R. N. Buckle, M. Chou, S. R. Dinn, M. E. Flaugh, A. D. Kiefer, Jr., K. T. Ryter, A. J. Sampognaro, S. W. Tregay, Y.-C. Xu, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 770.
- ²⁰⁶ (a) N. A. A. Al-Jabar, A. G. Massey, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 288, 145.

- (b) D. Sinou, D. Maillard, A. Aghmiz, A. M. Masdeu i-Bulto, *Adv. Synth. Cat.* **2003**, 345, 603.
- (c) H. Gulyás, Á. Szöllősy, P. Szabó, P. Halmos, J. Bakos, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2775.
- ²⁰⁷ K. Naumann, G. Zon, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 7012.
- ²⁰⁸ M. G. Ballinas-Lopez, I. I. Padilla-Martinez, F. J. Martinez-Martinez, H. Hoepfl, E. V. Garcia-Baez, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2006**, C62, m132.
- ²⁰⁹ D. Neuhaus, M. P. Williamson, *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*; VCH Publishers, Inc. New York, **1989**.
- ²¹⁰ M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 58, 2870.
- ²¹¹ W. B. Smith, M. Barfield, *Magn. Res. Chem.* **1993**, 31, 696.
- ²¹² G. N. Ramachandran, R. Chandrasekaran, K. D. Kopple, *Biopolymers*, **1971**, 10, 2113.
- ²¹³ H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7515.

LEBENS LAUF

Name: Áron Pintér
Geburtsort: Kiskunhalas, Republik Ungarn
Geburtsdatum: 2. März 1979
Staatsangehörigkeit: ungarisch
Familienstand: ledig
Anschrift: Bunsenstr. 66, D-45145 Essen
E-mail: pinter_aron@web.de

- 1985-1993 Grundschohle: „Juhász Gyula T.F. II.sz. Gyak. Ált. Isk.” Szeged, Ungarn
- 1993-1997 Gymnasium: „JATE Ságvári Endre Gyak. Gimn.” Szeged, Ungarn
- 1997 Abitur
- 1997-2003 Technische und Wirtschaftswissenschaftliche Universität Budapest (BME¹), Ungarn
- Fak. für Chemieingenieurwesen, Studienr. Chemieingenieurwesen
 - Diplomarbeit unter Anleitung von Dr. Miklós Nyerges: „**Synthese chinolin- bzw. indolanellierter Heterocyclen durch Elektrocyclisierung von 1,3-Dipolen**”²
- Okt. 2001 – Jan. 2002 Technische Universität Wien – Austauschsemester
- org. chem. Forschungspraktikum im AK von Prof. Dr. Johannes Fröhlich
10. Febr. 2003 Diplomprüfung (M.Sc.)
- März-Aug. 2003 Ungarische Akademie der Wissenschaften (MTA³) – wiss. Hilfsmitarbeiter
- Juni 2003 – Mai 2006 Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Organisch-Chemisches Institut
- Doktorandenstipendium des Graduiertenkollegs „GK850“
- Juni 2006 – Juni 2008 Universität Duisburg-Essen, Fachbereich Chemie, Institut für Organische Chemie
- Promotionsarbeit unter Anleitung von Prof. Dr. Gebhard Haberhauer: „**Chiralitätsinduktion mittels azolhaltiger C₃-symmetrischer Cyclopeptide**”
-

¹ BME: Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

² Diplomarbeit auf ungarisch, orig. Titel: „Kinolin-, illetve indolegységgel kondenzált heterociklusos vegyületek szintézise 1,3-dipólok elektrociklizációjával”

³ MTA: Magyar Tudományos Akadémia

PUBLIKATIONSLISTE

1. Á. Pintér, G. Haberhauer „**Oxazole cyclopeptides for chirality transfer in C_3 -symmetric octahedral metal complexes**” *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2375-2387.
 2. Á. Pintér, G. Haberhauer, I. Hyla-Kryspin, S. Grimme „**Configurationally stable propeller-like triarylphosphine and triarylphosphine oxide**” *Chem. Commun.* **2007**, 3711-3713.
 3. G. Haberhauer, Á. Pintér, T. Oeser, F. Rominger „**Synthesis and structural investigation of C_4 - and C_2 -symmetric molecular scaffolds based on imidazole peptides**” *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1779-1792.
 4. M. Nyerges, Á. Pintér, A. Virányi, G. Blaskó, L. Tőke „**Synthesis of pyrrolo[3,4-c]quinolines by 1,5-electrocyclisation of non-stabilised azomethine ylides**” *Tetrahedron* **2005**, 61, 8199-8205.
 5. M. Nyerges, Á. Pintér, A. Virányi, I. Bitter, L. Tőke „**Synthesis of benz[5,6]azepino[4,3-b]indoles by 1,7-electrocyclisation of azomethine ylides**” *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 377-380.
 6. L. Szalay, V. Farkas, E. Vass, M. Hollósi, I. Móczár, Á. Pintér, P. Huszthy „**Synthesis and selective lead(II) binding of achiral and enantiomerically pure chiral acridono-18-crown-6 ether type ligands**” *Tetrahedron: Asymm.* **2004**, 15, 1487-1493.
 7. Á. Pintér, M. Nyerges, A. Virányi, L. Tőke „**Synthesis of pyrrolo[3,4-c]quinolines by 1,5-electrocyclization of non-stabilized azomethine ylides**” *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2343-2346.
 8. M. Nyerges, A. Virányi, Á. Pintér, L. Tőke „**1,7-Electrocyclisations of stabilised azomethine ylides**” *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 793-794.
 9. P. Huszthy, Z. Köntös, B. Vermes, Á. Pintér „**Synthesis of novel fluorescent acridono- and thioacridono-18-crown-6 ligands**” *Tetrahedron* **2001**, 57, 4967-4975.
-